

Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus

Arbeit unter Leitung von Dr. D. Demuth und Dr. C. Müntener

**Sedativa und Antidepressiva in der Veterinärmedizin: eine klinisch-
pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im
Arzneimittelinformationssystem Clinipharm**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
Rahel Sarah Jud
Tierärztin
von Benken (SG)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. R. Althaus, Referent
PD Dr. R. Bettschart-Wolfensberger, Korreferentin

Zürich 2005

Zentralstelle der Studentenschaft

1	ZUSAMMENFASSUNG	3
2	EINLEITUNG	4
2.1	Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox.....	4
2.1.1	Das Tierarzneimittelkompendium	4
2.1.2	Die Wirkstoffdatenbank	5
2.1.3	CliniTox	5
2.1.4	Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes	5
2.2	Zielsetzung der Dissertation.....	6
3	MATERIAL.....	7
3.1	Hardware	7
3.2	Software.....	7
3.3	Literaturdatenbanken	7
4	METHODEN DER DATENVERARBEITUNG	8
4.1	Auswahlkriterien der Wirkstoffe.....	8
4.2	Datenerhebung	8
4.3	Extraktion und Evaluation der Daten	8
4.4	Aufbau der Literaturdatenbank	9
4.5	Dateneingabe und Formatierung.....	9
4.6	Eingabe von Dosierungsempfehlungen	15
4.7	Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten.....	16
4.8	Multiparametrische Suchfunktionen.....	16
5	WIRKSTOFFGRUNDLAGEN	18
5.1	Sedativa	18
5.1.1	Einteilung der sedativ wirkenden Substanzen.....	18
5.1.2	Benzodiazepine und Benzodiazepinantagonisten.....	18
5.1.3	Neuroleptika	22
5.1.4	α_2 -Agonisten und α_2 -Antagonisten	26
5.2	Antidepressiva	29
5.2.1	Einteilung der antidepressiv wirkenden Substanzen	29
5.2.2	Tricyclische Antidepressiva	29
5.2.3	Monoaminoxidasehemmer	31
5.2.4	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer.....	33
5.2.5	Buspiron	34

6	RESULTATE	35
6.1	Anwendung der Wirkstoffdatenbank	35
6.1.1	Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens	36
6.1.2	Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste	38
6.1.3	Suche mittels Wirkstoffklasse	39
6.1.4	Multiparametrische Suche	40
6.2	Anwendungsbeispiele	43
6.2.1	Fall 1	43
6.2.2	Fall 2	47
7	DISKUSSION	50
7.1	CliniPharm/CliniTox	50
7.2	Zielpublikum	50
7.3	Vorteile von CliniPharm/CliniTox	50
8	GLOSSAR	51
9	LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN)	52
10	DANKESADRESSEN	57

1 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um einen Teil des Gesamtprojektes CliniPharm/CliniTox. Dieses wurde im Jahre 1988 am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie lanciert, mit dem Ziel, ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und klinischen Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis zu erstellen. Mit dieser Arbeit wurde die Datenbank um die Substanzklasse der Sedativa, dazu gehören die Benzodiazepine, die Benzodiazepinantagonisten, die α_2 -Agonisten, die α_2 -Antagonisten, die Phenothiazine und die Butyrophenone sowie der Antidepressiva Clomipramin, Selegilin, Buspiron und Fluoxetin, erweitert.

Die Ergebnisse dieser Dissertation bieten dem praktizierenden Tierarzt die Möglichkeit, jederzeit im Internet unter <http://www.clinipharm.ch> aktuelle, fundierte Daten zu Wirkungsweisen sowie Anwendungsmöglichkeiten von sedativ und antidepressiv wirkenden Substanzen zu erhalten.

Summary

The present thesis is part of the CliniPharm/CliniTox project, launched in 1988 by the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich. The goal was to create a computer based information and consulting system for pharmacotherapy and clinical toxicology, to suit the needs of veterinary practitioners. With the integration of this thesis, the database is extended by the sedatives, including benzodiazepines, benzodiazepinantagonists, α_2 -agonists, α_2 -antagonists, phenothiazines, butyrophenones and the antidepressants clomipramine, selegiline, buspirone and fluoxetine.

Therefore the processed and revised data, freely accessible on the internet via <http://www.clinipharm.ch>, enables the veterinarian to retrieve the most updated information about the mode of action and possible application of sedatives and antidepressants.

2 Einleitung

2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm wurde 1988 im Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie unter der Leitung von Prof. Dr. F. R. Althaus gegründet, mit dem Ziel ein computerunterstütztes Entscheidungshilfesystem für den praktizierenden Tierarzt zu schaffen. Es handelt sich hierbei um eine Datenbank, in die veterinärmedizinisch relevante Daten aus Fachbüchern und Publikationen eingetragen, sowie laufend erweitert und aktualisiert werden. Über das Internet unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise unter <http://www.clinipharm.ch> sind die Daten jederzeit abrufbar. Im Jahr 1997 wurde das Projekt CliniTox gegründet, womit nun auch Informationen über die Toxikologie unter <http://www.clinitox.ch> zur Verfügung stehen. Zur Zeit umfasst CliniPharm/CliniTox folgende Teile:

- Tierarzneimittelkompendium
- Wirkstoffdatenbank
- CliniTox (Giftpflanzendatenbank und Management von Vergiftungen)
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Das Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz enthält die offiziellen Arzneimittelinformationen (AI) aller in der Schweiz registrierten Tierarzneimittel und Immunbiologika, sowie Daten zu weiteren Veterinärprodukten (Futtermittel, Futterzusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel und Diagnostika), die in der Tierarztpraxis verwendet werden. Das TAK ist im Internet unter <http://www.tierarzneimittel.ch> zu finden oder kann in Buchform bei der Gesellschaft Schweizer Tierärzte (GST) bezogen werden. An der Herausgabe des TAK sind neben dem Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich auch die Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) und das Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) beteiligt. Diese Zusammenarbeit gewährleistet dem Tierarzt eine umfassende Übersicht über Arzneimittelinformationen.

Verschiedene Listen und Suchfunktionen ermöglichen ein einfaches und schnelles Auffinden eines spezifischen Präparates. Die Daten werden kontinuierlich dem aktuellen Stand angepasst.

2.1.2 Die Wirkstoffdatenbank

Die Wirkstoffdatenbank dient als Informationsquelle für die in der Veterinärmedizin verwendeten therapeutischen Substanzen. Die relevanten Daten werden aus Fachbüchern und Publikationen entnommen und für die jeweilige Substanz in folgende Kapitel unterteilt:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität/Überdosierung
- Interaktionen
- Grenzwerte

Mittels Suchfunktionen und Links kann der Anwender die gewünschten Daten schnell und gezielt abrufen.

2.1.3 CliniTox

Bei CliniTox handelt es sich um ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für das Management von Vergiftungsfällen bei Tieren. Das System bietet ausführliche Informationen zu diagnostischen und therapeutischen Massnahmen. Zur Zeit umfasst CliniTox Daten zu Kleintieren, Wiederkäuern, Schweinen und Pferden. Zudem wurde auch eine Giftpflanzendatenbank erstellt, in der über 200 Giftpflanzen beschrieben werden. Neben veterinärmedizinisch relevanten Daten enthält diese auch botanische Informationen, sowie Bilder der einzelnen Pflanzen. Die Pflanzen können nicht nur nach botanischen Merkmalen, sondern ebenfalls nach den wissenschaftlichen Namen und den gebräuchlichen deutschen, französischen, italienischen und englischen Namen gesucht werden.

2.1.4 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

Die Entwicklung dieses Programms war Teil einer Dissertation im Jahr 2004. Damit können die Wirkspiegelverläufe von verschiedenen Substanzen simuliert werden.

2.2 Zielsetzung der Dissertation

In der vorliegenden Dissertation wird ein Überblick über die veterinärmedizinisch wichtigen Sedativa und Antidepressiva gegeben. Das Ziel besteht darin, dem praktizierenden Tierarzt übersichtliche Informationen zur Pharmakotherapie und zur klinischen Toxikologie dieser Wirkstoffe zu bieten. Die Daten wurden in Fachbüchern und Publikationen gesammelt, sortiert und nach verschiedenen Kriterien geordnet in eine Datenbank eingegeben. Jede Aussage ist mit der entsprechenden Literaturreferenz verknüpft, sodass der Benutzer jederzeit die Angaben verifizieren kann. Über das Internet kann der Anwender zeit- und ortsunabhängig auf die Daten zugreifen.

Die folgenden sedativ wirkenden Substanzen wurden berücksichtigt:

- Benzodiazepine (Diazepam, Midazolam, Clonazepam, Brotizolam, Zolazepam, Oxazepam, Alprazolam)
- Benzodiazepinantagonisten (Flumazenil, Sarmazenil)
- Phenothiazine (Acepromazin, Chlorpromazin, Promazin, Propionylpromazin)
- Butyrophenone (Azaperon, Droperidol)
- α_2 -Agonisten (Xylazin, Detomidin, Medetomidin, Romifidin, Dexmedetomidin)
- α_2 -Antagonisten (Yohimbin, Atipamezol, Tolazolin)

Folgende Antidepressiva wurden in dieser Arbeit beschrieben:

- Clomipramin
- Selegilin
- Buspiron
- Fluoxetin

3 Material

3.1 Hardware

Workstation

Miditower Max Data:	Pentium IV, 2.8 GHz, 512 MB RAM
Betriebssystem:	Microsoft Windows XP SP2
Netzwerkprotokolle:	IPX, TCP/IP

Projektserver CliniPharm

IBM eServer, xSeries 220:	2 Intel Pentium III, 1 GHz, 1024 MB RAM
Betriebssystem:	Novell Netware 6.5 SP2
Netzwerkprotokolle:	IPX, TCP/IP, AppleTalk

Drucker

Tektronix Phaser 740 Plus
Xerox N2125 DP
Xerox Phaser 8200 DP

3.2 Software

Microsoft Office 97 SR1, Deutsch
PARADOX 4.5 für DOS
Mozilla 1.6
Microsoft Internet Explorer 6.0

3.3 Literaturdatenbanken

PubMed

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

OVID

OVID Technologies, Inc. New York
Datenbank des Rechenzentrums der Universität Zürich
Internetadresse: <http://www.hbi.unizh.ch/ovidlogin.html>

4 Methoden der Datenverarbeitung

4.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe

Die ZNS wirksamen Substanzen wurden in drei Teilgruppen gegliedert. Die Injektions- und Inhalationsanästhetika sind bereits in einer früheren Dissertation (Malik 2004) abgehandelt worden, die Opioide und Antikonvulsiva sind noch in Bearbeitung. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit den Sedativa und den antidepressiv wirkenden Substanzen. Die Listen der veterinärmedizinisch wichtigen Wirkstoffe wurde anhand von Fachbüchern erstellt. Auf diejenigen Substanzen, die häufig in der tierärztlichen Praxis verwendet werden, wurde der Schwerpunkt gelegt. Einige der besprochenen Wirkstoffe sind in der Schweiz nicht als Tierarzneimittel erhältlich, können aber im Ausland bezogen werden oder sind als Humanarzneimittel im Handel.

4.2 Datenerhebung

In einem ersten Schritt wurde geeignete Literatur zum gegebenen Thema gesucht. Die Daten wurden aus Fachbüchern oder aus Publikationen entnommen, welche mittels Datenbanken im Internet (PubMed-Datenbank, OVID-Literaturdatenbank) gefunden wurden. Neben englischen Literaturquellen wurden zum Teil auch deutsch- oder französischsprachige Publikationen berücksichtigt. Der Merck Index und die Internetdatenbank Chemfinder (<http://www.chemfinder.com>) dienten dazu, Angaben zu chemischen Eigenschaften zu erhalten.

4.3 Extraktion und Evaluation der Daten

Als nächstes wurden die veterinärmedizinisch relevanten Informationen aus der gesammelten Literatur extrahiert und kritisch bewertet. Die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden den folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Nebenwirkungen
- Toxizität
- Interaktionen

Aussagen, die wiederholt vorkamen und somit eindeutige Schlussfolgerungen zuliessen, wurden stärker gewichtet als Einzelarbeiten. Wenn für einen Wirkstoff zu wenige veterinärmedizinische Daten zur Verfügung standen, wurden die entsprechenden Daten aus humanmedizinischen Publikationen berücksichtigt.

4.4 Aufbau der Literaturdatenbank

Zu jeder verwendeten Publikation oder Information aus einem Fachbuch wurde eine entsprechende Literaturreferenz angegeben. Jede Referenz besitzt eine eigene Literaturnummer, die auf den entsprechenden Eintrag in der Datenbank verweist. Somit muss beim Erstellen des Textes nicht die gesamte Referenz, sondern nur die Literaturnummer eingegeben werden.

4.5 Dateneingabe und Formatierung

Die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zunächst als Text in ein Word-Dokument eingegeben. Erst nachher wurden sie in die entsprechende Rubrik der Wirkstoffdatenbank übertragen (*Abbildung 1*). Dabei wurden spezielle Befehlssequenzen (Formatierungstags) verwendet, um die verschiedenen Formatierungen wie Literaturreferenz, Titel, Abstände, Fettschrift, Hyperlinks etc. zu gewährleisten. Daraufhin können die Daten in ein HTML-Dokument (*Abbildung 2*), zur Darstellung als Webseite oder in ein Word-Dokument (*Abbildung 3*), zu Korrekturzwecken exportiert werden.

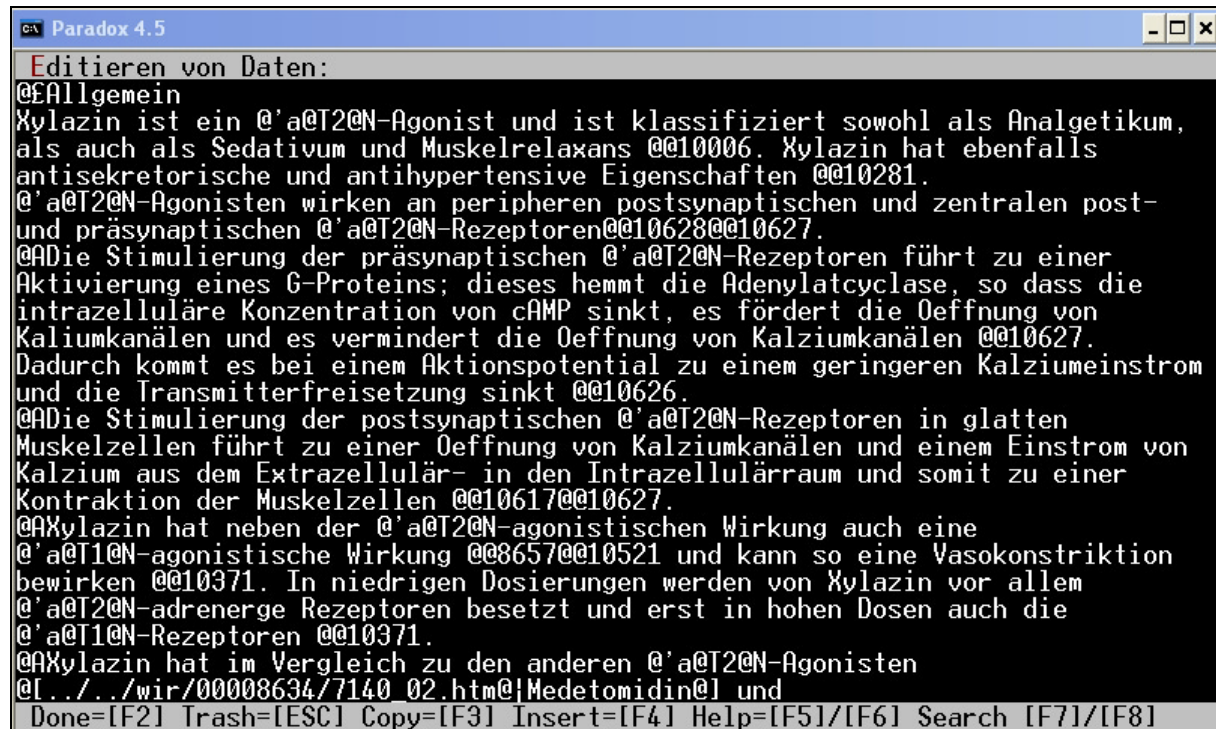


Abbildung 1 Beispiel eines im Datenbankprogramm „Paradox“ erfassten Textes mit Formatierungs-Tags. Dieser Text kann in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder in ein Word-Dokument (Abbildung 3) exportiert werden

Bedeutung der Formatierungs-Tags:

- @£ erzeugt einen Titel
- @U erzeugt einen Untertitel
- @A erzeugt 4 Punkt Abstand vor dem entsprechenden Absatz
- @T Tiefstellen des Textes
- @N Normalschrift des Textes
- @@10006 Literaturreferenz



Abbildung 2 Der gleiche Text nun als exportiertes HTML-Dokument wie er mit einem Browser dargestellt wird. Die Befehlssequenzen wurden als entsprechende Formatierungen interpretiert.

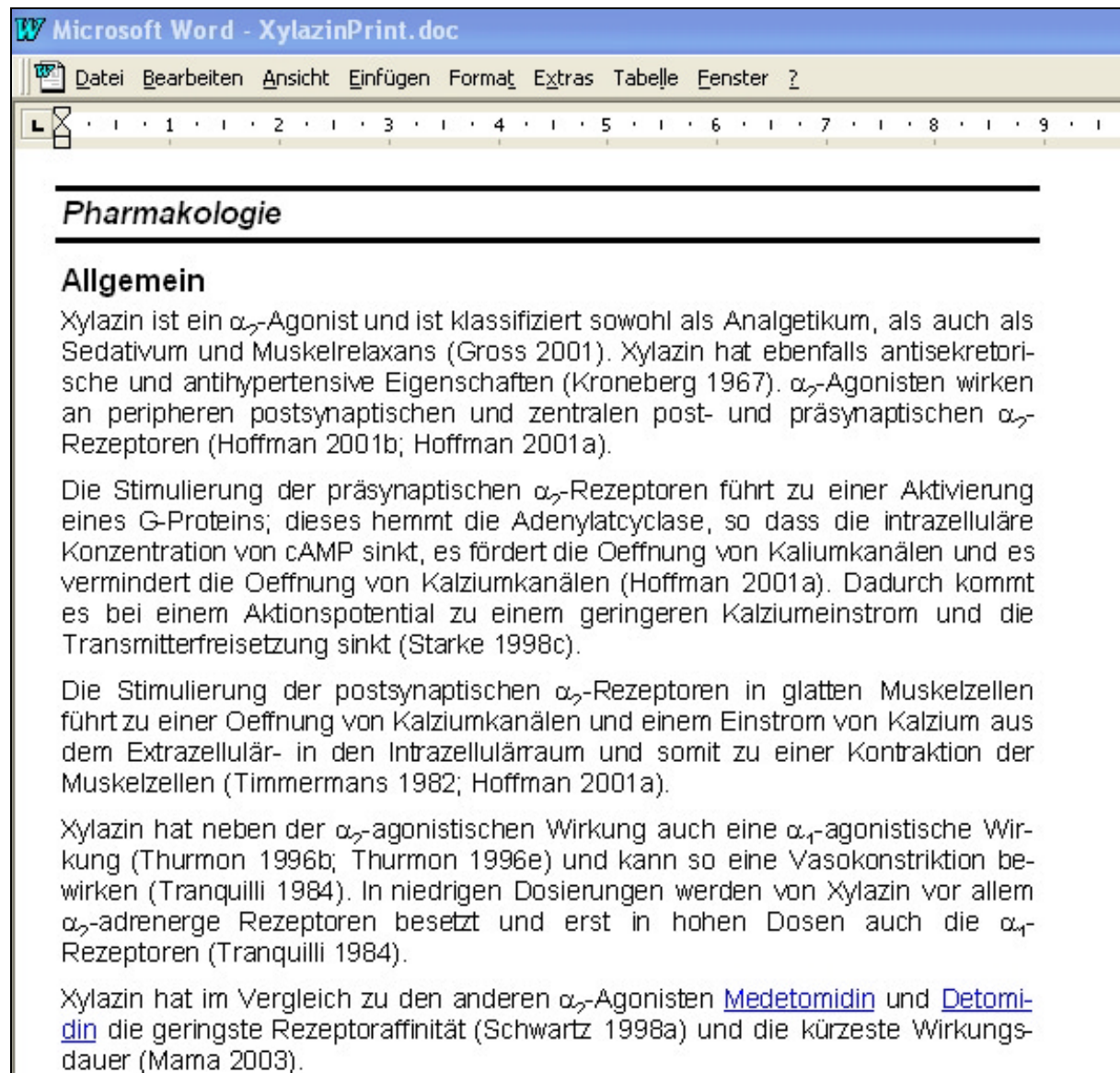


Abbildung 3 Der gleiche Text als Word-Dokument. Auch hier werden die Formatierungstags richtig umgesetzt.

Darstellung einer Literaturreferenz

Sowohl im HTML- als auch im Word-Dokument werden bei der Literaturreferenz der Autor und das Erscheinungsjahr aufgeführt (*Abbildung 4*). Nach dem Anwählen des Links (hier Garcia-Villar 1981) gelangt man zu der entsprechenden Literaturreferenz der Datenbank (*Abbildung 5*).

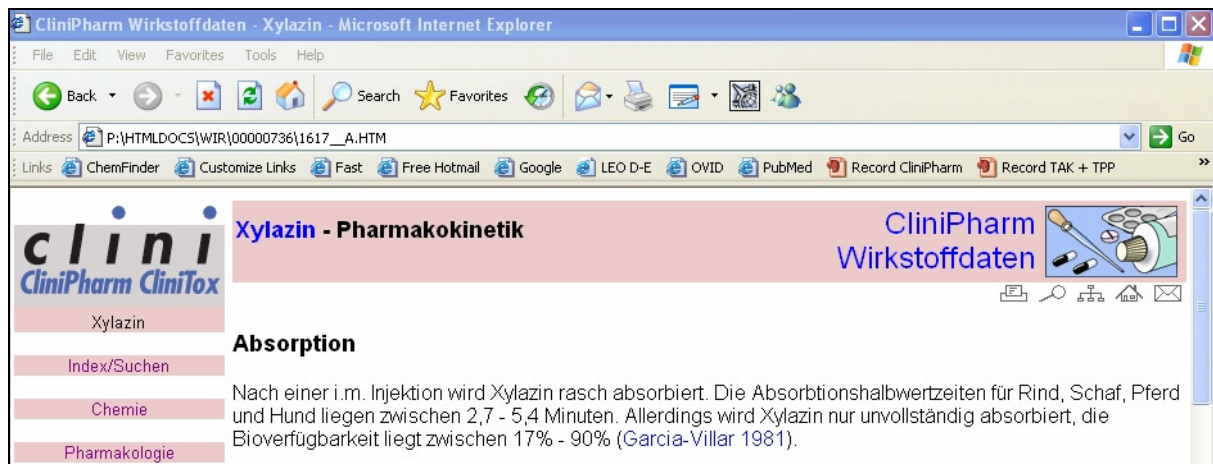


Abbildung 4 Literaturreferenz in einem HTML-Dokument

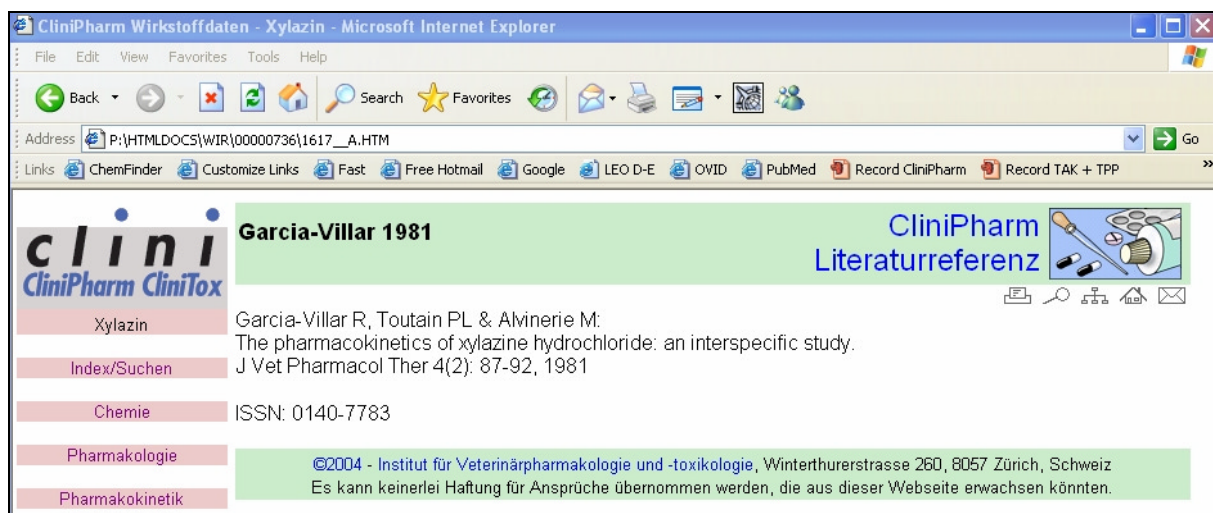


Abbildung 5 Detaillierte Angaben zur Literaturreferenz

Links in den Textfeldern

Um einen Link zu einem anderen Wirkstoff zu erzeugen, wird eine spezielle Befehlssequenz eingegeben (*Abbildung 6*). Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheint das Wort „Medetomidin“ als anwählbarer Link (*Abbildung 7*). Nach Anwählen des Links kommt man direkt zur Hauptseite des Medetomidins.



Abbildung 6 In der Datenbank wird für den Link die Befehlssequenz `@[.../wir/00008634/7140_02.htm@|Medetomidin@]` eingegeben



Abbildung 7 Ein HTML-Dokument mit dem Wort "Medetomidin" als anwählbarer Link.

4.6 Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Dosierungsangaben müssen nach genau definierten Vorgaben sortiert eingegeben werden. Diese sind: Wirkstoffderivat, Spezies, Alter, Applikationsart und Geschlecht.

Sowohl in der Datenbank (Abbildung 8) als auch in einem HTML-Dokument (Abbildung 9) können so die Dosierungen übersichtlich eingesehen werden.

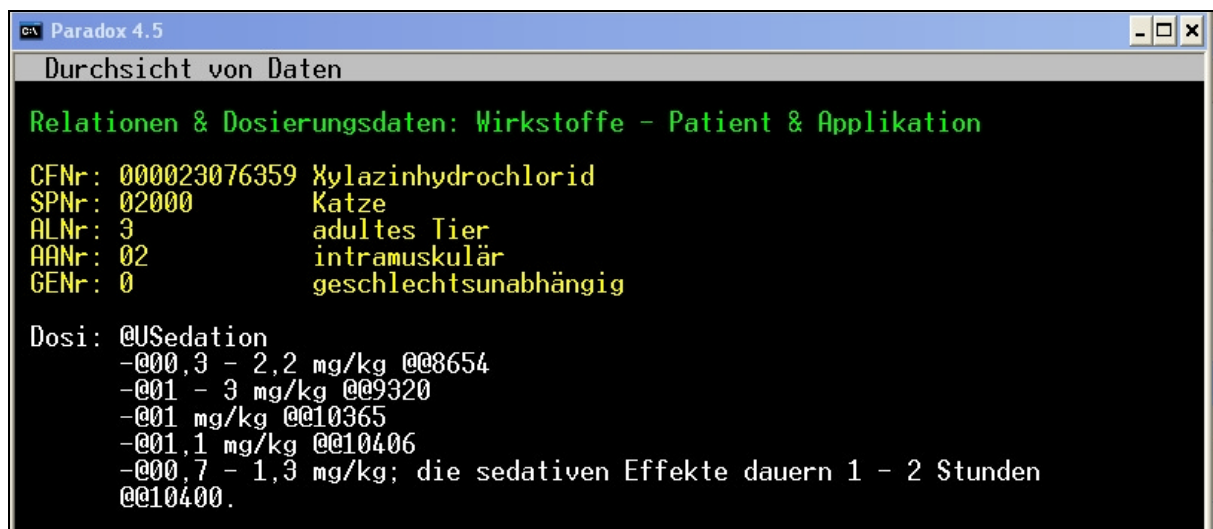


Abbildung 8 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt in der Datenbank

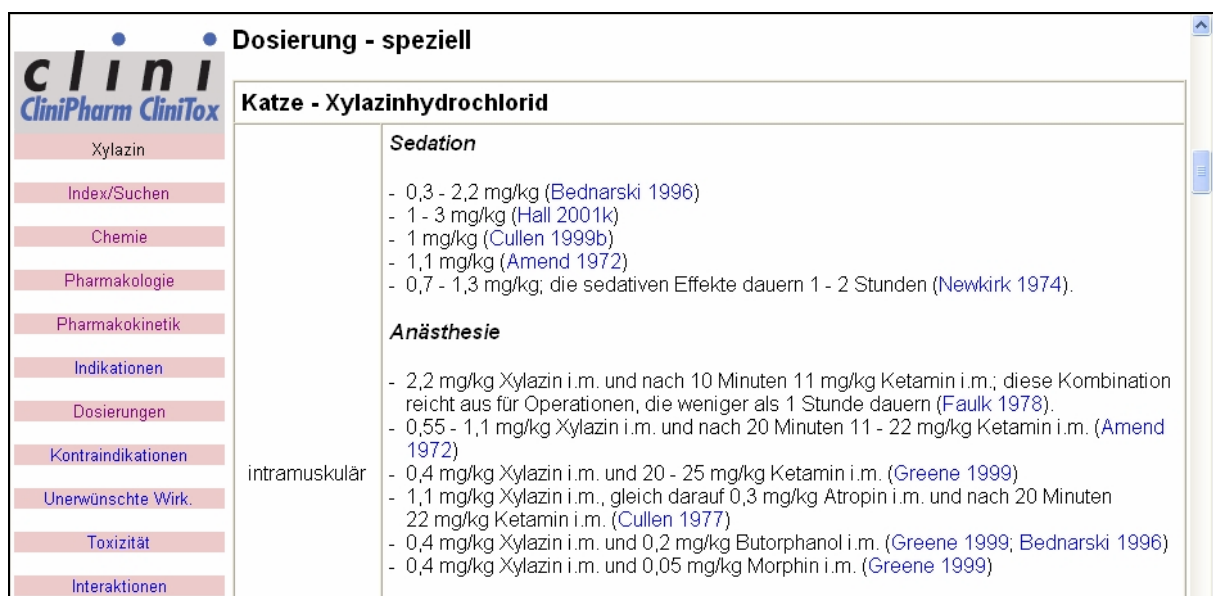


Abbildung 9 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt in einem HTML-Dokument

4.7 Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten

Die Wirkstoffe werden den jeweiligen therapeutischen Gruppen zugeordnet. Bei den ZNS-wirksamen Substanzen dieser Arbeit waren dies:

- Sedativa und Hypnotika
- Prämedikation
- Antiepileptika
- Antagonisten
- Verhaltensstörungen (Aggressionen, Angstzustände, Markierverhalten, Stereotypen)

4.8 Multiparametrische Suchfunktionen

Die oben beschriebene Eingabe der Dosierungen und die Zuordnung der Wirkstoffe zu therapeutischen Gruppen ermöglicht eine multiparametrische Suchfunktion (*Abbildung 10*). Dabei kann mit Hilfe der folgenden Parameter nach einem Wirkstoff gesucht werden:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

The screenshot shows the Clinipharma website interface. At the top, there is a header with the logo 'clini Clinipharma ClinTox' on the left, the website address 'www.clinipharm.ch' in the center, and 'CliniPharm Wirkstoffdaten' on the right with a small icon of a syringe and pills. Below the header, the main content area is divided into three columns. The left column contains a navigation menu with links like 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Veterinärprodukte', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmacovigilance', 'Toleranz-/Grenzwerte', 'Tierarzneimittelverordnung', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Email'. The middle column has a section 'Fertige Listen' with links to 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit allen Daten', 'Pharmakokinetiksimulation', 'Liste der Wirkstoffklassen', 'Tierarzneimittelverordnung', 'Toleranz- und Grenzwerte', 'Verbotene Wirkstoffe', and 'Neu registrierte Wirkstoffe'. Below this is a 'Wichtige Hinweise' section with a warning about incomplete data. The right column is titled 'Suchfunktionen' and contains a 'Wirkstoff suchen' section with a search box and a 'Suchen' button. Below that is a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Therapeutische Einteilung' dropdown is set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen' and the 'Spezies' dropdown is set to 'Säuger: Haustiere'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons at the bottom of this section. At the very bottom of the page, there is a red footer bar with copyright information: '©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer: 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 10 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank mit der rechts dargestellten Suchfunktion: „Multiparametrische Suche“

5 Wirkstoffgrundlagen

5.1 Sedativa

5.1.1 Einteilung der sedativ wirkenden Substanzen

Die Sedativa können anhand ihrer Wirkmechanismen in verschiedene Gruppen eingeteilt werden:

- Benzodiazepine und Benzodiazepinantagonisten
- Neuroleptika
- α_2 -Agonisten und α_2 -Antagonisten

5.1.2 Benzodiazepine und Benzodiazepinantagonisten

Die folgenden Benzodiazepine und Benzodiazepinantagonisten wurden in dieser Dissertation beschrieben:

Benzodiazepine

- Diazepam
- Midazolam
- Clomazepam
- Brotizolam
- Zolazepam
- Oxazepam
- Clonazepam
- Alprazolam

Benzodiazepinantagonisten

- Sarmazenil
- Flumazenil

Benzodiazepine wirken dosisabhängig anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend, hypnotisch, zentral muskelrelaxierend und haben gleichzeitig nur geringe kardiopulmonäre Nebenwirkungen (Thurmon et al, 1996).

Wirkmechanismus

Die verschiedenen Benzodiazepinderivate sind strukturell ähnlich und haben den gleichen Wirkmechanismus, unterscheiden sich aber in ihrer Wirkungspotenz und in ihrer Wirkungsdauer (Löscher, 2003).

Die zentrale Wirkung der Benzodiazepine spielt sich am GABA_A-Rezeptor ab. Dieser Rezeptorkomplex enthält Bindungsstellen unter anderem für GABA, Benzodiazepine, Barbiturate und gewisse Steroide, sowie einen Chlorid-Kanal, der durch den inhibitorischen Neurotransmitter GABA geöffnet wird (Mohler et al, 2002). Die Bindung der Benzodiazepine löst eine allosterische Veränderung des GABA_A-Rezeptors aus, so dass dieser effektiver stimuliert werden kann. Die Folge davon ist eine erhöhte Offenwahrscheinlichkeit des Chloridkanals und damit eine verstärkte Hyperpolarisation (Göthert et al, 2001). Benzodiazepine verstärken somit die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA (Pawson 2002).

GABA_A-Rezeptoren bestehen aus fünf Untereinheiten. Es sind sieben verschiedene Klassen von Untereinheiten mit mehreren Variationen bekannt (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , θ , ρ_{1-3}) (Mohler et al, 2002). Die sedative Wirkung, die anterograde Amnesie und zu einem Teil auch die antikonvulsive Wirkung werden durch die α_1 -GABA_A-Rezeptoren vermittelt. Die anxiolytische Wirkung hingegen kommt durch die Bindung der Benzodiazepine an α_2 -GABA_A-Rezeptoren, die vor allem im limbischen System lokalisiert sind, zustande. Die muskelrelaxierende Wirkung der Benzodiazepine wird primär durch α_2 -GABA_A-Rezeptoren, bei höheren Konzentrationen aber auch von α_3 -GABA_A-Rezeptoren vermittelt, die sowohl im Rückenmark, als auch in der Formatio reticularis liegen. Für die muskelrelaxierende Wirkung sind höhere Dosierungen erforderlich als für die anxiolytische Wirkung (Mohler et al, 2002). Benzodiazepinrezeptoren kommen in verschiedenen Regionen des ZNS vor (Paddleford 1999): in der Grosshirnrinde, im Thalamus und Hypothalamus (Paddleford 1999), in der Kleinhirnrinde, im Rückenmark und im Hirnstamm. Benzodiazepine wirken aber primär auf das limbische System, wo die Rezeptoren in hoher Anzahl vorhanden sind (Göthert et al, 2001).

Diazepam hat durch eine hemmende Wirkung auf das zentrale Sättigungszentrum im Hypothalamus (Boothe, 2001b) eine appetitstimulierende Wirkung (Hall et al, 2001).

Indikationen für die Anwendung von Benzodiazepinen

1) Sedation

Benzodiazepine führen bei gesunden Tieren zu keiner verlässlichen Sedation. Die Tiere reagieren sehr individuell und es können sogar Erregungszustände auftreten (Paddleford 1999b). Aber bei Jungtieren, geriatrischen oder auch kranken Tieren kann mit Benzodiazepinen eine gute Sedation mit nur geringen kardiopulmonären Nebenwirkungen erreicht werden (Pawson 2002).

2) Anästhesie

Benzodiazepine können mit Ketamin zusammen für eine Anästhesie verabreicht werden. Dabei wirken die antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften der Benzodiazepine den unerwünschten krampferregenden Wirkungen des Ketamins entgegen (Pawson 2002). Zolazepam kann mit dem dissoziativen Anästhetikum Tiletamin kombiniert werden (Lukasik, 1999) und führt zu einer Sedation bis hin zur Allgemeinanästhesie (Lendl & Henke, 2004).

3) Anxiolyse

Benzodiazepine können als Anxiolytika verwendet werden (Pawson 2002).

4) Muskelrelaxation

Benzodiazepine werden zur Behandlung von Krämpfen verschiedener Ursache, wie Epilepsie, Vergiftungsfälle, Tetanus aber auch zur Prävention von Krämpfen vor einer Myelographie verwendet (Hall et al, 2001).

5) Antikonvulsion

Benzodiazepine wirken stark antikonvulsiv und können bei ZNS-Anfällen verwendet werden (Vernau, 2002). Diazepam und Midazolam eignen sich zur Unterbrechung eines Status epilepticus bei allen Tierarten (Hall et al, 2001). Auch Clonazepam kann als Antiepileptikum verwendet werden und ist dabei länger wirksam als andere Benzodiazepine (Vernau, 2002).

6) Appetitstimulation

Diazepam hat eine appetitstimulierende Wirkung bei verschiedenen Tierarten, wobei dieser Effekt vor allem bei der Katze sehr ausgeprägt ist (Hall et al, 2001). Auch Oxazepam (Petzinger, 2002), sowie Brotizolam, das bei Rindern zur Anregung der Fresslust eingesetzt wird, können als Appetitstimulans verwendet werden (Erhardt et al, 2004).

7) Verhaltensprobleme

Die Benzodiazepine Diazepam und Alprazolam werden bei Verhaltensproblemen, wie Trennungsangst, Urinmarkieren der Katze, Geräuschphobien, Stereotypien sowie aggressivem und destruktivem Verhalten angewandt (Schöning, 2002). Alprazolam eignet sich gut zur Behandlung von Angstzuständen, insbesondere von Trennungsangst und Angst vor Gewittern (Overall, 1997). Allerdings sollte neben der medikamentellen Therapie mit Benzodiazepinen auch immer eine Verhaltenstherapie durchgeführt werden (Schöning, 2002).

Nebenwirkungen der Benzodiazepine

Benzodiazepine haben nur geringe kurzanhaltende Nebenwirkungen auf den Kreislauf und auf die Atmung (Hall et al, 2001). Sie können aber die atemdepressiven Effekte anderer Anästhetika verstärken (Erhardt et al, 2004). Nach einer Injektion von Diazepam kann es aufgrund des Lösungsvermittlers Propylenglykol zu Hypotension, kardialen Arrhythmien und Bradykardie kommen (Löscher, 2003). Ausserdem können bei der intramuskulären Injektion von Diazepam Muskelnekrosen entstehen. Daher sollten für die i.m. Applikation die wasserlöslichen Benzodiazepinderivate Midazolam und Clonazepam verwendet werden (Erhardt et al, 2004).

Bei einer Dauerbehandlung mit Benzodiazepinen kann es zu einer physischen Abhängigkeit kommen. Zudem kann sich gegenüber den Wirkungen der Benzodiazepine eine Toleranz entwickeln (Erhardt et al, 2004).

Wenn Diazepam als alleiniger Wirkstoff intravenös verabreicht wird, kann es zu paradoxen Erregungszuständen (Paddleford, 1999) kommen. Beim Pferd kommt es zu Muskelzuckungen und Ataxien (Plumb 2002).

Überdosierungen / Toxizität

Benzodiazepine haben eine grosse therapeutische Breite (Göthert et al, 2001). Letale Vergiftungen sind bei alleiniger oraler Anwendung von Benzodiazepinen nicht bekannt (Ebert et al, 2002).

Benzodiazepinantagonisten

Die Wirkungen der Benzodiazepine sind kompetitiv antagonisierbar. Flumazenil und Sarmazenil heben alle klinischen Wirkungen der Benzodiazepine innerhalb von 1 – 2 Minuten nach intravenöser Injektion vollständig auf. Dabei kommt es zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen durch den Antagonisten selber (Erhardt et al, 2004).

5.1.3 Neuroleptika

Zu den Neuroleptika gehören verschiedene Wirkstoffgruppen. In dieser Arbeit wurden die Phenothiazinderivate und die Butyrophenonderivate behandelt. Bei beiden stehen im Gegensatz zu den α_2 -Agonisten und Benzodiazepinen keine Antagonisten zur Verfügung (Löscher, 2003).

Phenothiazine

- Acepromazin
- Chlorpromazin
- Promazin
- Propionylpromazin

Butyrophenone

- Azaperon
- Droperidol

Phenothiazine

Früher war Chlorpromazin das am häufigsten eingesetzte Phenothiazinderivat. Heute wird meistens Acepromazin verwendet, welches stärker und länger wirksam ist (Plumb, 2002). Die Anwendung von Chlorpromazin und Propionylpromazin ist bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, sowohl in der Schweiz, wie auch in der Europäischen Union, verboten (Löscher, 2003). Promazin wird für die gleichen Zwecke verwendet wie Acepromazin (Plumb, 2002).

Butyrophenone

Butyrophenonderivate unterscheiden sich im Wirkmechanismus nur wenig von den Phenothiazinderivaten (Löscher, 2003). Azaperon wird vor allem als Sedativum für Schweine verwendet. Droperidol wird heute selten angewandt, war aber als Kombination mit Fentanyl im Handel (Demuth, 2003).

Wirkmechanismus Phenothiazine

Phenothiazine blockieren die Dopamin-D₂-Rezeptoren im ZNS und hemmen die Freisetzung sowie den Turnover von Dopamin (Plumb, 2002). Dies führt zu einem sedativen und antipsychotischen Effekt (Hall et al, 2001). Die starke antiemetische Wirkung, vor allem gegen Opioid-induziertes Erbrechen, lässt sich ebenfalls mit dem Dopaminantagonismus erklären (Hall et al, 2001). Phenothiazine erniedrigen die spontane Motorik; in hohen Dosen allerdings führen sie zu kataleptischen Reaktionen und extrapyramidalen Symptomen, wie Tremor, Steifheit und Bewegungsstarre (Gross, 2001).

Zusätzlich zu der zentralen Hemmung der Dopaminrezeptoren, blockieren Phenothiazine peripher die Wirkungen von Adrenalin. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation, welche zu einem markanten Blutdruckabfall führt (Gross, 2001). Durch die Vasodilatation der Hautgefäße und einer Entkopplung der zentralen Thermoregulation kommt es zu einem Abfall der Körpertemperatur (Hall et al, 2001).

Daneben werden die α_1 -Rezeptoren in der Milz blockiert, wodurch es zu einer Dilatation der Milzgefäße und zu einem deutlichen Hämatokritabfall kommt (Hall et al, 2001).

Niedrige Dosen Acepromazin haben eine antiarrhythmische Wirkung (Johnston et al, 1995).

Wirkmechanismus Butyrophenone

Butyrophenone blockieren wie die Phenothiazine die Dopamin- D_2 -Rezeptoren im ZNS und hemmen die Freisetzung sowie den Turnover von Dopamin (Plumb, 2002). Somit führen sie auch zu einer Sedation, die aber schwächer ausgeprägt ist als bei den Phenothiazinen (Ebert et al, 2002). Zudem verhindern die Butyrophenone durch eine Blockade der zentralen dopaminergen und noradrenergen Aktivität opioid-induzierte Erregungszustände (Hall et al, 2001) und erniedrigen die motorische Aktivität (Plumb, 2002). Azaperon und Droperidol haben eine starke antagonistische Wirkung auf die Dopaminrezeptoren in der Chemorezeptortriggerzone und führen zu einer antiemetischen Wirkung (Petzinger, 2002). Aufgrund der α -adrenolytischen Wirkung kommt es zu einer Vasodilatation und damit zu einem Blutdruckabfall (Pawson, 2002), sowie zu einem Abfall der Körpertemperatur (Hall et al, 2001).

Indikationen Phenothiazine

1) Sedation

Acepromazin wird in der Veterinärmedizin primär als Sedativum eingesetzt (Hall et al, 2001). Damit können nervöse Tiere gut beruhigt und aggressives Verhalten reduziert werden (Hall et al, 2001). Bei Pferden eignet sich Acepromazin zur Beruhigung vor einem Transport, da es eine lange Wirkungsdauer hat und keine Ataxien hervorruft. Es kann auch zur Sedation von Tieren vor einer klinischen Untersuchung angewandt werden (Hubbell, 1996). Beim Rind ist Xylazin als Sedativum besser geeignet und bei Schweinen sind die Butyrophenonderivate wirkungsvoller (Hall et al, 2001).

2) Anxiolyse

Acepromazin eignet sich sehr gut, um akute Angstzustände bei Hunden und Katzen zu therapieren (Carroll, 1999).

3) Neuroleptanalgesie

Die gleichzeitige Verabreichung von einem Opioid und einem Neuroleptikum wird als Neuroleptanalgesie bezeichnet. Heute wird diese häufig als Prämedikation angewandt. Die Vorteile sind eine tiefere Sedation und eine niedrigere Dosis an Medikamenten, die zur Anästhesieeinleitung gebraucht werden (Hall et al, 2001).

4) Antiemetikum

Acepromazin wird erfolgreich eingesetzt, um Reisekrankheit bei Hunden und Katzen zu verhindern (Hall et al, 2001).

Indikationen Butyrophenone

1) Sedation von Schweinen

Azaperon wird vor allem zur Sedation von Schweinen eingesetzt (Hall et al, 2001). Es kann aber auch verwendet werden, um das Aggressionsverhalten, welches nach dem Durchmischen von einzelnen Würfen auftreten kann, zu reduzieren. Ebenfalls wird es bei Sauen angewandt, die ihre Ferkel nicht akzeptieren (Niemegeers et al, 1971).

2) Neuroleptanalgesie

Droperidol kann mit dem Opioid Fentanyl für eine Neuroleptanalgesie kombiniert verabreicht werden (Lukasik 1999). Bekannt waren die Produkte Innovar-Vet® (Thurmon et al, 1996) oder Thalamonal® (Erhardt et al, 2004). Heute ist Droperidol aber nicht mehr im Handel.

Kontraindikationen Phenothiazine

Phenothiazine sind bei Hypovolämie und bei Tieren im Schock kontraindiziert (Plumb, 2002). Ausserdem sollten sie nicht bei Gerinnungsstörungen verwendet werden, da sie die Thrombozytenaggregation hemmen (Hubbell 1996). Ebenfalls kontraindiziert sind sie bei einer Anämie, da die Neuroleptika durch die Sequestrierung der Erythrozyten in der Milz den Hämatokrit noch weiter senken (Hall et al, 2001).

Zuchthengste sollten nur mit Vorsicht Acepromazin erhalten, da es zu einem Penisvorfall mit anschliessenden Verletzungen des Penis kommen kann (Hall et al, 2001).

Bei gestressten Tieren soll Acepromazin nicht angewandt werden, da es durch eine Adrenalinumkehr zu einem Volumenmangelschock kommen kann (Alef & Oechetering, 2003).

Phenothiazine dürfen bei ZNS-Erregung, nach Trauma, bei einem Hinweis auf Krämpfe und bei Tieren mit Epilepsie nicht angewendet werden (Plumb 2002).

Kontraindikationen Butyrophenone

Bei einem Schock oder einer Hypovolämie, sowie bei Tieren mit einem Hinweis auf Anfälle sollten Butyrophenone nicht angewandt werden (Pawson 2002a). Beim Zuchteber sollte Azaperon nicht in hohen Dosierungen verwendet werden, da es zu einem Penisvorfall kommen kann (Hall et al, 2001).

Bei Pferden (Hall et al, 2001) und bei Kleintieren (Pawson, 2002) sollte Azaperon nicht verwendet werden.

Nebenwirkungen Phenothiazine

Phenothiazine bewirken einen erheblichen Blutdruckabfall (Coulter 1981; Bostrom 2003) und führen ausserdem zu einer Poikilothermie (Hall et al, 2001).

Hohe Dosen können extrapyramidale Symptome hervorrufen, wie Muskelzittern, leichte Steifheit und Unruhe (Hall et al, 2001).

Phenothiazine führen zu einem Abfall des Hämatokrites (Hall et al, 2001).

Acepromazin führt beim Pferd sehr häufig zu einem Penisvorfall, der aber meistens nur vorübergehend ist. Selten kann es zu einem Priapismus kommen (Hall et al, 2001).

Acepromazin erniedrigt die Reizschwelle für Krampfanfälle und erhöht den intrakraniellen Druck (Hall et al.2001).

Nebenwirkungen Butyrophenone

Es kommt zu einem leichten Abfall des Blutdruckes (Cornick-Seahorn, 2001). Die Hypotension ist bei der Anwendung des Phenothiazinderivates Acepromazin aber viel ausgeprägter als bei dem Gebrauch von Azaperon oder Droperidol (Pawson, 2002).

In den ersten 20 Minuten nach der Injektion von Azaperon zeigen die Schweine zum Teil Erregungszustände. Vor allem nach intravenöser Applikation von Azaperon und bei plötzlich auftretenden lauten Geräuschen kommt diese unerwünschte Nebenwirkung vor (Hall et al, 2001). Daher sollte Azaperon unbedingt intramuskulär injiziert werden und die Tiere sollten, bis die Sedation richtig ausgeprägt ist, in Ruhe gelassen werden (Pawson, 2002).

Überdosierung / Toxizität Phenothiazine und Butyrophenone

Eine Überdosierung kann infolge der geringen Toxizität der Neuroleptika in den meisten Fällen relativ einfach behandelt werden. Bei einer Hypotension kann der Blutdruck mit einer massiven intravenösen Flüssigkeitsverabreichung normalisiert werden. Gegen Krämpfe können Barbiturate oder Benzodiazepine verabreicht werden (Plumb, 2002).

5.1.4 α_2 -Agonisten und α_2 -Antagonisten

Folgende α_2 -Agonisten und α_2 -Antagonisten wurden in dieser Arbeit berücksichtigt:

α_2 -Agonisten

- Xylazin
- Detomidin
- Medetomidin
- Romifidin
- Dexmedetomidin

α_2 -Antagonisten

- Yohimbin
- Atipamezol
- Tolazolin

Xylazin hat im Vergleich zu den anderen α_2 -Agonisten Medetomidin und Detomidin die geringste Rezeptoraffinität (Schwartz & Clark, 1998).

Detomidin wird vor allem bei Pferd und Rind eingesetzt (Erhardt et al, 2004), währenddem Medetomidin bei Kleintieren häufig verwendet wird (Greene, 1999).

Dexmedetomidin ist das aktive Stereoisomer der racemischen Mischung Medetomidin. Die Dosierung von Dexmedetomidin entspricht etwa der Hälfte der benötigten Dosis an Medetomidin (Hall et al, 2001).

Wirkmechanismus der α_2 -Agonisten

α_2 -Agonisten binden an zentrale α_2 -Rezeptoren und führen zu einer verminderten Freisetzung des exzitatorischen Transmitters Noradrenalin. Dadurch kommt es zu einer Sedation und Analgesie (Cullen, 1999). Jedoch können hohe Dosen an α_2 -Agonisten auch α_1 -Rezeptoren aktivieren, wodurch es zu ZNS-Exzitationen kommt (Thurmon et al, 1996). Die α_2 -Agonisten sind in ihrer analgetischen Wirkungsstärke mit dem Morphin vergleichbar. Das Ausmass der analgetischen Wirkung zeigt aber starke tierartige Unterschiede (Löscher, 2003). Zudem hält der analgetische Effekt nicht sehr lange an. Die analgetische Wirkungsdauer entspricht 50-75% der Sedationsdauer (Paddleford, 1999). Beim Kleintier reicht die Analgesie mit α_2 -Agonisten auch mit hohen Dosen nicht für einen operativen Eingriff aus (Cullen, 1999). Beim Grosstier wird ohne Kombination mit anderen Wirkstoffen keine ausreichende Analgesie in den distalen Extremitäten erreicht (Löscher, 2003). Beim Pferd bewirken α_2 -Agonisten eine ausgeprägte viszerale Analgesie (Löscher, 2003). α_2 -Agonisten führen zu einer Muskelrelaxation, indem sie die interneuronalen Impulse im Rückenmark hemmen (Paddleford, 1999).

Xylazin aktiviert die zentralen α_2 -adrenergen Rezeptoren in der Area postrema und kann so Erbrechen, vor allem bei der Katze aber auch beim Hund, auslösen (Hall et al, 2001).

Nach der Applikation von α_2 -Agonisten kommt es zunächst durch eine Stimulation peripherer postsynaptischer α_2 -Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion und dadurch zu einem kurzfristigen Blutdruckanstieg. Dann aber aktivieren α_2 -Agonisten zentrale präsynaptische α_2 -Rezeptoren im Nucleus tractus solitarii und es kommt zu einer verminderten Freisetzung von Noradrenalin und damit zu einer Senkung des Sympathikustonus. Die Folge ist ein langanhaltender Blutdruckabfall und eine Reduktion der Sympathikuswirkung am Herzen (Hoffman & Taylor, 2001).

Ausser bei Wiederkäuern haben α_2 -Agonisten eine sekretionshemmende Wirkung. Bei Rindern und Schafen hingegen lösen α_2 -Agonisten eine Salivation aus (Löscher, 2003).

Indikationen für den Gebrauch von α_2 -Agonisten

1) Sedation

α_2 -Agonisten werden eingesetzt, um Tiere zu sedieren (Hall et al, 2001). Allerdings können vollständig sedierte Tiere plötzlich Abwehrbewegungen zeigen (Plumb 2002). Vor allem Pferde sind sehr empfindlich (Hall 2001f), darum sollten diese vorsichtig behandelt werden (Gross 2001; Cullen 1999b). Zusätzlich sollte bei dieser Tierart der α_2 -Agonist immer mit einem Opioid kombiniert werden (Plumb 2002).

2) Prämedikation

Eine Prämedikation mit α_2 -Agonisten vor einer Anästhesie führt dazu, dass das Handling der Tiere einfacher ist, die Anästhesieeinleitung besser abläuft und die Aufwachphase ruhiger ist. Zudem reduzieren die α_2 -Agonisten den MAC (Minimale alveoläre Konzentration) von Inhalationsanästhetika (Hall et al, 2001).

3) Analgesie

α_2 -Agonisten bewirken eine gute viszerale Analgesie. Diese ist aber oft nur von vorübergehender Dauer und vor allem an den Extremitäten ungenügend ausgeprägt (Tranquilli & Benson, 1992).

4) Emesis Katze

Xylazin hat bei der Katze und beim Hund einen ausgeprägten emetischen Effekt und kann verwendet werden, um nach Ingestion von Toxinen Erbrechen auszulösen (Plumb, 2002).

Kontraindikationen für die Anwendung von α_2 -Agonisten

α_2 -Agonisten sollten bei kardialen Problemen nicht verabreicht werden, da diese eine direkte depressive Wirkung auf das Myokard haben (Greene, 1999).

α_2 -Agonisten dürfen bei schockartigen Zuständen, bei einer Hypovolämie und Hypotension nicht angewandt werden (Plumb, 2002).

Unerwünschte Nebenwirkungen der α_2 -Agonisten

Stress, Angst, Aufregung oder auch Schmerzen können dazu führen, dass die α_2 -Agonisten nicht oder nur ungenügend wirken. Ursache dafür ist ein erhöhter endogener Katecholaminspiegel, der die sedative Wirkung herabsetzt (Thurmon et al, 1996).

α_2 -Agonisten führen zuerst zu einem vorübergehenden Anstieg des Blutdruckes. In dieser Zeit treten oft Bradykardien und AV-Blöcke auf (Hall et al, 2001). Danach kommt es zu einer längeranhaltenden Hypotension (Plumb, 2002).

Toxizität /Überdosierung

Überdosierungen kommen beim Tier nach einer Xylazinapplikation nicht sehr häufig vor. Wiederkäuer, die empfindlichste Tierart, tolerieren das 3-fache der empfohlenen Dosis; Pferde, Hunde und Katzen hingegen bis zum 10-fachen (Knight, 1980). Dies steht im Gegensatz zum Schwein, bei dem schon die klinisch wirksamen Dosen im toxischen Bereich liegen (Löscher, 2003).

 α_2 -Antagonisten

Ein Vorteil der α_2 -Agonisten besteht darin, dass die Wirkungen durch die selektiven α -Rezeptorantagonisten Atipamezol, Tolazolin oder Yohimbin aufgehoben werden können (Löscher, 2003). Falls der α_2 -Agonist mit Ketamin kombiniert verabreicht wurde, sollen Antagonisten nur mit Vorsicht verwendet werden. Um keine Ketamin-induzierten Krämpfe auszulösen, darf der α_2 -Agonist frühestens 20 Minuten nach der Applikation von Ketamin antagonisiert werden (Cullen, 1999).

5.2 Antidepressiva

5.2.1 Einteilung der antidepressiv wirkenden Substanzen

Tricyclische Antidepressiva	Monoamin-oxidasehemmer	Serotoninwieder-aufnahmehemmer	Selektives Anxiolytikum
Clomipramin	Selegilin	Fluoxetin	Buspiron

5.2.2 Tricyclische Antidepressiva

Wirkmechanismus

Clomipramin gehört zu den tricyclischen Antidepressiva (TCA). TCA sind Hemmstoffe der Wiederaufnahme von Monoaminen (Göthert et al, 2001). Die Tricyclischen Antidepressiva sind in ihrer Struktur den Phenothiazinen ähnlich, haben aber eine schwächere sedative Wirkung (Schöning, 2002).

Clomipramin ist ein starker und selektiver Hemmstoff der Wiederaufnahme von Serotonin, sein Hauptmetabolit Desmethylclomipramin blockiert die Wiederaufnahme von Noradrenalin (Löscher, 2003).

In der Humanmedizin wird heute angenommen, dass depressiven Erkrankungen ein Monoaminmangel zugrunde liegt, der zu einer gesteigerten Empfindlichkeit prä- und postsynaptischer Rezeptoren für die Monoamine Noradrenalin und Serotonin führt. Die längerfristige Gabe von TCA kann die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission im ZNS normalisieren (Göthert et al, 2001).

Verhaltensänderungen bei Tieren werden ebenfalls auf Störungen im Bereich der Monoamine, wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin zurückgeführt (Löscher, 2003), wobei Beeinträchtigungen von Serotonin am häufigsten zu Verhaltensproblemen führen (Boothe, 2001a). Vor allem Aggressionen sind mit dem Serotoninrezeptor verknüpft, darum eignet sich Clomipramin auch sehr gut, um diese zu behandeln (Boothe, 2001c).

Durch die zentrale antihistaminerge Wirkung von Clomipramin kommt es zu einer Sedation und einem antipruritischen Effekt (Göthert et al, 2001).

Indikationen

Clomipramin eignet sich zur Therapie der meisten Verhaltensstörungen bei Hunden und Katzen, wie Angstzustände, Aggressionen, Stereotypen, Zwangsstörungen, Selbstmutilationen, übermässiges Bellen und Trennungsangst. Clomipramin sollte dabei aber immer mit einer Verhaltenstherapie kombiniert werden (Boothe, 2001c).

Die klinische Wirkung von Clomipramin tritt bei anhaltender Behandlung in der 2. - 4. Woche der Therapie ein. Daher sollte über einen Zeitraum von mindestens einem Monat therapiert werden, um den Erfolg beurteilen zu können (Boothe, 2001a).

Kontraindikationen

Clomipramin sollte nicht in Kombination mit Monoaminoxidasehemmern oder innert 14 Tagen nach Aufhören der Therapie mit diesen angewandt werden, da es dadurch zu einem Serotoninsyndrom kommen kann, welches gekennzeichnet ist durch Unruhe, Muskelzuckungen, Angstzustände, Hyperreflexie, Tremor, Schüttelfrost, Krämpfe und Durchfall (Boothe, 2001c).

Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Tiere zeigen vor allem in der ersten Woche der Behandlung eine leichte Müdigkeit und Schwäche (Boothe, 2001c). Diese Nebenwirkung ist aber nur von kurzer Dauer und ist zurückzuführen auf die zentrale antihistaminerge Wirkung von Clomipramin (Seksel, 2002).

Eine Blockade der Serotoninrezeptoren im ZNS ist verantwortlich für eine veränderte Futteraufnahme. Die Tiere haben entweder einen reduzierten oder einen gesteigerten Appetit (Göthert et al, 2001).

5.2.3 Monoaminoxidasehemmer

Wirkmechanismus

Selegilin ist ein Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer). Die Monoaminoxidase ist ein Enzym, das die oxidative Deaminierung von biogenen Aminen bewirkt. Es gibt zwei Formen, die MAO-A, welche vorwiegend Noradrenalin und Serotonin metabolisiert und die MAO-B, welche Phenylethylamin und Dopamin abbaut (Seksel, 2002). In niedrigen Dosierungen ist Selegilin ein spezifischer Hemmstoff der MAO-B. Durch eine erhöhte Synthese und Freisetzung von Dopamin und einer Hemmung der Wiederaufnahme des Amins in dopaminerge Neurone kommt es zu einer Anreicherung von Dopamin im synaptischen Spalt. In höheren Dosen wird auch die MAO-A gehemmt (Seksel, 2002).

Unabhängig von der MAO-hemmenden Wirkung erhöht Selegilin die Aktivität der Superoxiddismutase und -katalase im ZNS, welche freie Radikale binden können (Seksel, 2002). Selegilin reduziert so Schäden an Neuronen, die durch diese reaktiven Produkte bedingt sind (Boothe, 2001c).

Ältere Hunde haben vermehrt einen Dopaminmangel oder einen gesteigerten Dopaminmetabolismus im Gehirn. Da Dopamin normalerweise die ACTH-Sekretion hemmt, kommt es somit zu einer erhöhten Sekretion von ACTH. Damit wird die Entstehung eines hypophysären Cushings begünstigt (Plumb, 2002). Selegilin kann durch die Hemmung der MAO-B die Produktion von Dopamin erhöhen und eine ACTH-Überproduktion hemmen (Boothe, 2001d).

Indikationen

Selegilin eignet sich zur Therapie von verschiedenen Verhaltensstörungen beim Hund, wie Trennungsangst, Angstaggression, Angstzustände bis hin zu Phobien und Panikattacken, Stereotypien, wie Schwanzjagen, nervöses Hecheln und Urinieren (Seksel, 2002). Selegilin eignet sich auch bei Katzen zur Therapie von Ängstlichkeit und verschiedenen Arten von Aggressivität (Boothe, 2001a). Die Behandlung mit Selegilin darf aber nur zusammen mit einer Verhaltenstherapie durchgeführt werden oder muss mit einer Änderung der Haltungsbedingungen verbunden sein (Löscher, 2003).

Da der Wirkungseintritt verspätet nach 2 - 4 Wochen erfolgt (Schöning, 2002), beträgt die Mindestdauer der Behandlung 2 Monate. Sie ist bis zur Stabilisierung des klinischen Zustands fortzusetzen. Stellt sich nach 2 Monaten keine klinische Besserung ein, ist von einer Fortsetzung der Behandlung abzusehen (Demuth, 2003).

Selegilin kann zur Therapie und Prophylaxe von altersbedingten Verhaltensveränderungen verwendet werden (Schöning, 2002).

Selegilin kann zur Behandlung einer unkomplizierten hypophysären Cushingerkkrankung verwendet werden (Boothe, 2001c). Der Erfolg der Therapie ist aber sehr umstritten (Plumb, 2002)

Kontraindikationen

Selegilin darf nicht gleichzeitig mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern oder mit tricyclischen Antidepressiva verabreicht werden (Seksal, 2002).

Unerwünschte Nebenwirkungen

Selegilin wird im Allgemeinen gut vertragen. Es treten nur geringe Nebenwirkungen auf, die nicht lebensbedrohlich und auch nur vorübergehend sind. Meistens betreffen sie den Gastrointestinaltrakt (Boothe, 2001c).

Durch die Behandlung mit Selegilin kann eine versteckte Aggression des Hundes zum Vorschein kommen (Schöning, 2002). Daher ist zwingend eine begleitende Verhaltenstherapie durchzuführen (Löscher, 2003).

Überdosierung / Toxizität

Bei einer Überdosierung treten verschiedene klinische Symptome auf, wie Erregung, Hyperreflexie, Krämpfe, Hypo- oder Hypertension (Baldessarini, 2001)

5.2.4 Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Wirkmechanismus

Fluoxetin ist ein selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI). Anders als die tricyclischen Antidepressiva hat Fluoxetin keinen direkten Einfluss auf noradrenerge oder dopaminerge Neuronen. Daher haben die SSRI viel weniger Nebenwirkungen als die tricyclischen Antidepressiva oder die Monoaminoxidase-Hemmer (Seksel 2002).

Fluoxetin hemmt im ZNS die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron (Seksel, 2002). Die erhöhte Konzentration von Serotonin stimuliert einerseits verschiedene postsynaptische Serotoninrezeptoren, andererseits werden nach einiger Zeit gewisse Rezeptoren downreguliert, wodurch es zu der antidepressiven Wirkung kommt. Zusätzlich werden die präsynaptischen Serotoninautorezeptoren desensibilisiert, die eigene Freisetzung von Serotonin wird nicht mehr gehemmt und es kommt zu einer erhöhten Produktion von Serotonin (Baldessarini, 2001).

Die längerfristige Gabe von Fluoxetin normalisiert die serotonerge Neurotransmission im ZNS und bewirkt durch die erhöhte Konzentration an Serotonin eine antiaggressive, antidepressive und anxiolytische Wirkung (Göthert 2001a). Der fehlende Einfluss auf die histaminergen Rezeptoren führt dazu, dass Fluoxetin nicht sedierend wirkt (Göthert 2001a)

Indikationen

Fluoxetin eignet sich zur Therapie von Verhaltensproblemen bei Tieren (Boothe, 2001c), wie Stereotypien, Aggressionen, Angstzustände, Urinmarkieren, Leckdermatitis und –granulome und psychogene Alopezie (Seksel, 2002). Gleichzeitig zur medikamentellen Therapie sollte auch immer eine Verhaltenstherapie durchgeführt werden (Boothe, 2001c).

Kontraindikationen

Fluoxetin darf nicht zusammen mit einem Monoaminoxidasehemmer verabreicht werden, da es dadurch zu einem Serotoninsyndrom kommen kann. Ein Abstand von mindestens 5 Wochen sollte zwischen dem Absetzen von Fluoxetin und dem Beginn der Therapie mit Selegilin eingehalten werden (Seksel, 2002).

Unerwünschte Nebenwirkungen

Im Vergleich zu anderen Antidepressiva haben die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer nur minimale Nebenwirkungen (Boothe, 2001c). Fluoxetin führt vor allem zu gastrointestinalen Störungen, Müdigkeit, Ängstlichkeit aber auch Hyperaktivität (Plumb, 2002).

5.2.5 Buspiron

Wirkmechanismus

Buspiron ist ein Anxiolytikum mit einer vergleichbaren anxiolytischen Wirkung wie die Benzodiazepine (Seksel, 2002).

Bei Angstzuständen ist die serotoninerge Neurotransmission im ZNS erhöht. Buspiron als 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist hemmt die Freisetzung von Serotonin durch eine Stimulation von präsynaptischen Serotonin-Autorezeptoren (Göthert et al, 2001). Klinisch wird so eine Anxiolyse erreicht (Seksel, 2002).

Buspiron bindet ebenfalls an Dopamin-D₂-Rezeptoren und hat eine schwache antidopaminerge Wirkung (Baldessarini, 2001). Diese Bindung steht aber nicht im Zusammenhang mit der anxiolytischen Wirkung (Seksel, 2002).

Buspiron hat keine Affinität zu den Benzodiazepinrezeptoren und hat auch keine Wirkung auf den GABA-Rezeptor (Baldessarini, 2001). Darum besitzt Buspiron, im Gegensatz zu den Benzodiazepinen, keine antikonvulsiven oder muskelrelaxierenden Wirkungen und auch nur geringe sedative Eigenschaften (Seksel, 2002). Ausserdem entwickelt sich bei einer chronischen Buspironapplikation keine Abhängigkeit und es treten nach dem Absetzen des Wirkstoffes keine Entzugerscheinungen auf. Allerdings hat Buspiron im Vergleich zu den Benzodiazepinen einen langsameren Wirkungseintritt und eine geringere anxiolytische Wirkungsstärke (Göthert et al, 2001).

Indikationen

Buspiron ist ein gutes Anxiolytikum und eignet sich zur Therapie von verschiedenen Verhaltensstörungen bei Hund und Katze, wie Angstzustände, Aggressionsverhalten, stereotypes Verhalten, psychogene Alopezie und Harnmarkieren. Buspiron sollte aber immer mit einer Verhaltenstherapie kombiniert werden (Seksel 2002).

Kontraindikationen

Buspiron darf nicht mit Monoaminoxidasehemmern, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern oder tricyclischen Antidepressiva kombiniert werden (Boothe, 2001a).

Unerwünschte Nebenwirkungen

Buspiron führt nur zu geringen Nebenwirkungen. Selten kommt es zu einer Tachykardie oder anderen kardiovaskulären Symptomen (Plumb, 2002).

Nach der Anwendung von Buspiron sind paradoxe Reaktionen möglich (Schöning, 2002). Es können erhöhtes Aggressionsverhalten, sowie Unruhe und Stereotypien auftreten (Seksel, 2002).

6 Resultate

6.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Auf der Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich sind unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> die Daten zur klinischen Pharmakologie und Toxikologie abrufbar. Unter der Überschrift CliniPharm/CliniTox kann auf die einzelnen Teilbereiche Tierarzneimittelkompendium, Wirkstoffdatenbank, Veterinärprodukte, Toxikologie/Giftpflanzen, Pharmacovigilance und Informationen zum Projekt zugegriffen werden. Durch Anwählen des Links "Wirkstoffdaten" gelangt der Anwender auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (Abbildung 11). Diese kann aber auch direkt unter <http://www.clinipharm.ch> angewählt werden.

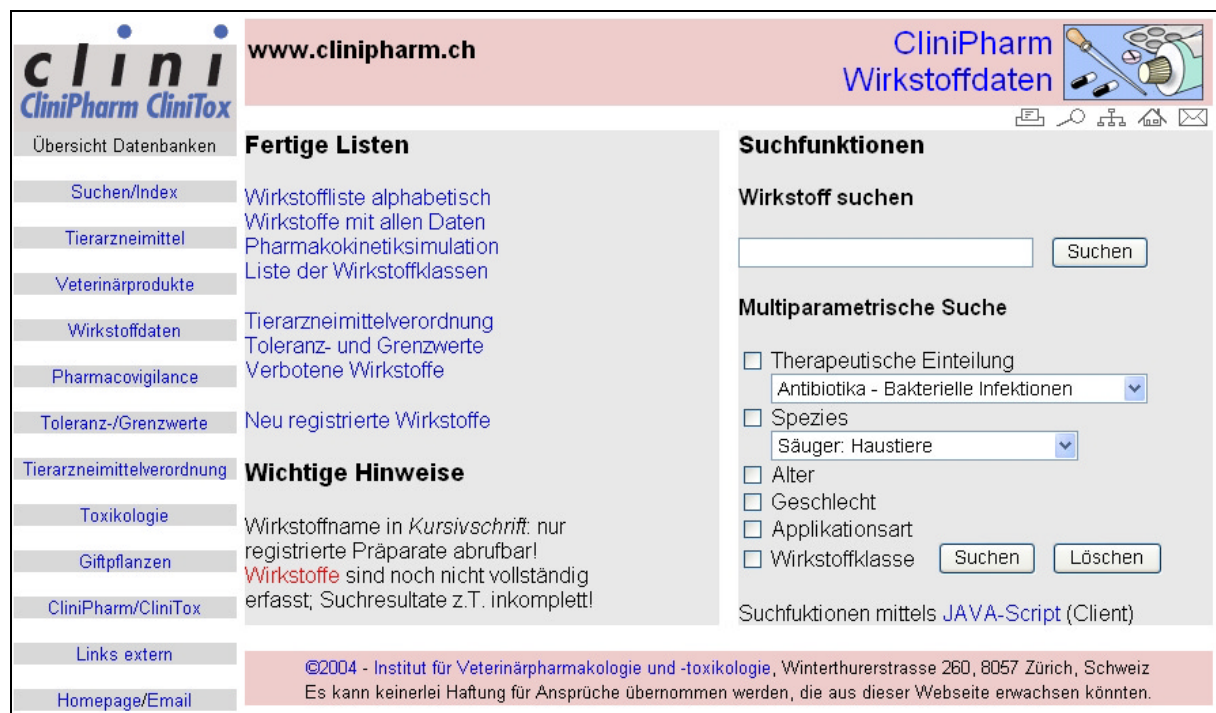


Abbildung 11 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm

Der Anwender hat nun verschiedene Möglichkeiten, um die Informationen über einen Wirkstoff zu finden. Ist der Wirkstoff bekannt, kann dieser direkt in das Feld "Wirkstoff suchen" eingegeben werden oder er kann mit alphabetischen Wirkstofflisten (Wirkstoffliste alphabetisch, Liste der Wirkstoffklassen) gesucht werden. Ist hingegen nur die Indikation bei einer bestimmten Tierart bekannt oder sucht man nach einer bestimmten Applikationsart, Geschlecht oder Alter, so steht dem Benutzer die "Multiparametrische Suche" zur Verfügung.

6.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Der Wirkstoffname oder ein Teil kann in das entsprechende Datenfeld unter der Überschrift "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. Wird zum Beispiel nach dem Wirkstoff Diazepam gesucht, kann *diaz* eingegeben werden (Abbildung 12) und es erscheinen nach dem Anklicken des Feldes "Suchen" folgende Substanzen: *Diazepam, Diazoxide, Diazinon, Sulfadiazin* (Abbildung 13).

The screenshot shows the CliniPharm website interface. At the top, the logo 'clini CliniPharm CliniTox' is on the left, the URL 'www.clinipharm.ch' is in the center, and 'CliniPharm Wirkstoffdaten' is on the right. Below the logo is a navigation menu with links like 'Übersicht Datenbanken', 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Veterinärprodukte', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmacovigilance', 'Toleranz-/Grenzwerte', 'Tierarzneimittelverordnung', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Email'. The main content area is divided into two columns. The left column has sections 'Fertige Listen' (with links to 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit allen Daten', 'Pharmakokinetiksimulation', 'Liste der Wirkstoffklassen', 'Tierarzneimittelverordnung', 'Toleranz- und Grenzwerte', 'Verbotene Wirkstoffe', 'Neu registrierte Wirkstoffe') and 'Wichtige Hinweise' (with text about registered preparations and incomplete search results). The right column has a 'Suchfunktionen' section with a 'Wirkstoff suchen' input field containing 'diaz' and a 'Suchen' button. Below this is a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung' (set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen'), 'Spezies' (set to 'Säuger: Haustiere'), 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons. At the bottom, a footer contains copyright information: '©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer about liability.

Abbildung 12 Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von diaz

The screenshot shows the search results for 'diaz' on the CliniPharm website. The header shows the logo and URL. The left sidebar is the same as in the previous screenshot. The main content area has a section 'Suchergebnis für "diaz"' with a sub-section 'Wirkstoffe / Inhaltsstoffe'. Below this, the results are listed: 'Diazepam', 'Diazepam = Methyl Diazepinone', 'Diazoxide', 'Dimpylat = Diazinon', 'Sulfadiazin', 'Sulfadiazin = Sulfadiazin-Natrium', and 'Sulfadiazin = Sulfadiazine'.

Abbildung 13 Ergebnisse der Suche nach diaz

Nun wird man durch Anklicken des gesuchten Wirkstoffs direkt mit der Hauptseite der Wirkstoffdaten verbunden (*Abbildung 14*).

	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Diazepam - Chemie CliniPharm Wirkstoffdaten  </div>
Diazepam	Wirkstoffklasse: Diazepine Synonyme: Diacepin; Methylthiazepinone
Index/Suchen	CAS-Nummern: Diazepam = 439-14-5
Chemie	Chemische Eigenschaften Diazepam hat den chemischen Namen 7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, die chemische Formel $C_{16}H_{13}ClN_2O$ und ein Molekulargewicht von 284,75. Der Schmelzpunkt liegt bei 125 - 126°C und der pKs beträgt 3,4 (O'Neil 2001).
Pharmakologie	Lagerung/ Stabilität Diazepam sollte bei Raumtemperatur (15 - 30°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Die Injektionslösung sollte nicht eingefroren werden (Plumb 2002).
Pharmakokinetik	Diazepam lässt sich nur schlecht in Wasser lösen (O'Neil 2001), daher enthalten Diazepam-Injektionslösungen Propylenglykol als Lösungsmittel (Erhardt 2004a; Mason 2004).
Indikationen	Diazepam ist ein weisslich-gelbes, geruchloses, kristallines Pulver, das zu Beginn geschmacklos ist, dann aber einen bitteren Nachgeschmack entwickelt (Plumb 2002).
Dosierungen	
Kontraindikationen	
Unerwünschte Wirk.	
Toxizität	
Interaktionen	
Toleranz-/Grenzwerte	
Präparate	Da Diazepam sich an Plastik anlagert, darf eine Injektionslösung mit Diazepam nicht aufgezogen in Plastikspritzen gelagert werden (Pawson 2002a).

Abbildung 14 Hauptseite der Wirkstoffdaten von Diazepam

6.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Nach dem Anwählen des Links "Wirkstoffliste alphabetisch" erhält der Anwender auf dem Bildschirm die Seite der Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge (*Abbildung 15*). Der Anfangsbuchstabe des gewünschten Wirkstoffes kann angeklickt werden. Daraufhin erscheint die entsprechende Liste. (*Abbildung 16*).

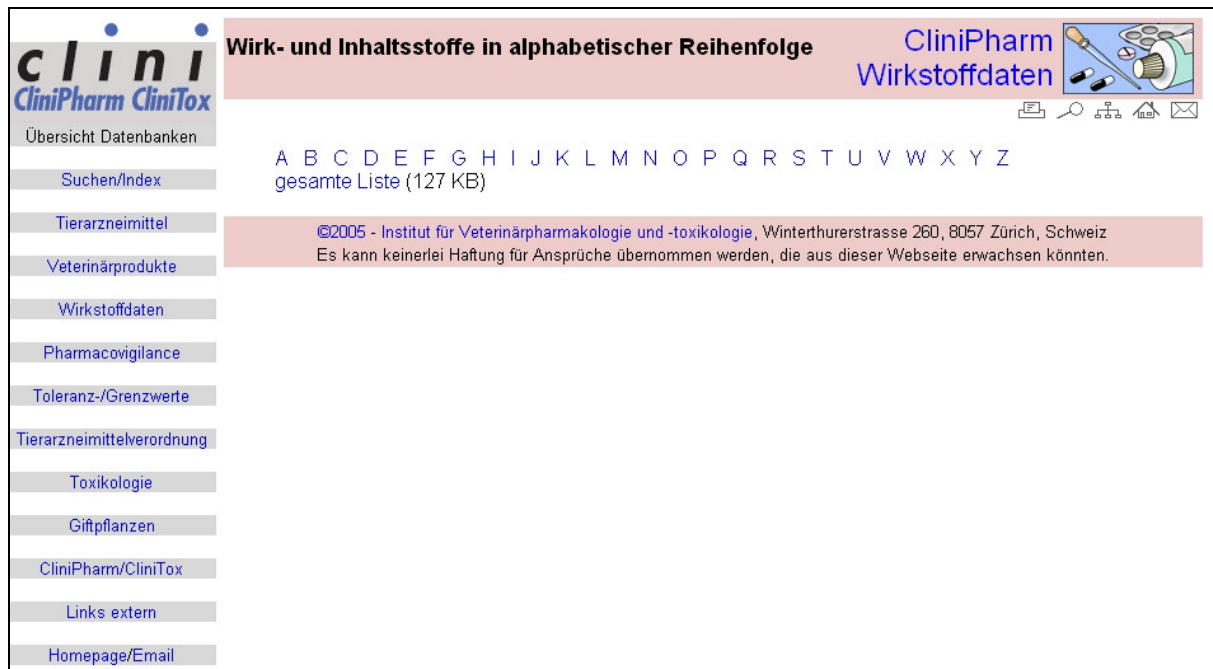


Abbildung 15 Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe

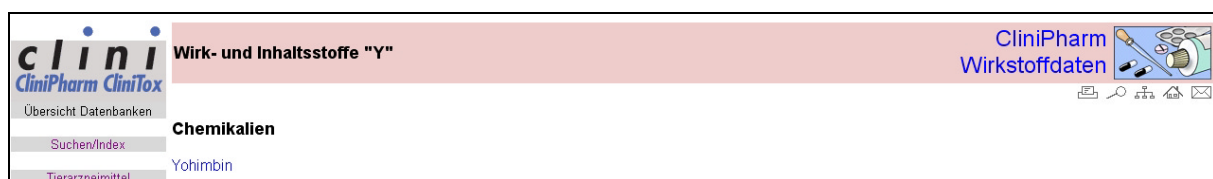


Abbildung 16 Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe mit dem Anfangsbuchstaben "Y"

6.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Bei einer bekannten Wirkstoffklasse kann die Suche mit dem Link "Liste der Wirkstoffklassen" erfolgen. Der Anwender erhält dann eine Liste aller Wirkstoffe, welche dieser Wirkstoffklasse angehören (*Abbildung 17*) und kann durch Anklicken eines Links die entsprechenden Wirkstoffe ansehen (*Abbildung 18*).



Abbildung 17 Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge

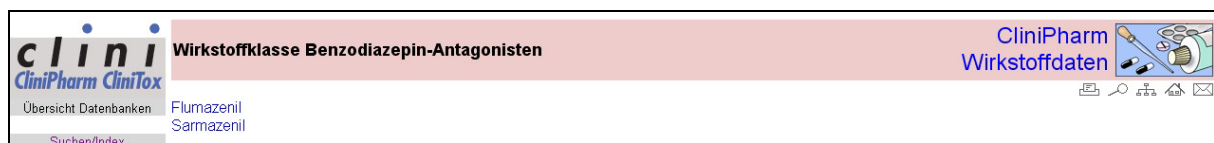


Abbildung 18 Liste der Wirkstoffklasse der "Benzodiazepin-Antagonisten"

6.1.4 Multiparametrische Suche

Diese Suchfunktion soll dem Anwender eine schnelle Suche der Wirkstoffe nach bestimmten vorgegebenen Kriterien ermöglichen. Folgende Suchkriterien sind vorhanden:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

Therapeutische Einteilung

Die im Rahmen dieser Dissertation abgehandelten Wirkstoffe werden der therapeutischen Gruppe „ZNS-wirksame Substanzen und Analgetika“ zugeordnet (Abbildung 19).

The screenshot shows the CliniPharm Wirkstoffdaten website. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the URL 'www.clinipharm.ch', and the title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. The main content area is divided into two columns. The left column contains a 'Fertige Listen' section with links to 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit allen Daten', 'Pharmakokinetiksimulation', and 'Liste der Wirkstoffklassen'. Below this is a 'Wichtige Hinweise' section with a warning about the completeness of the data. The right column contains a 'Suchfunktionen' section with a 'Wirkstoff suchen' input field and a 'Suchen' button. Below this is a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Therapeutische Einteilung' checkbox is checked, and a dropdown menu shows 'ZNS-wirksame Substanzen & Analgetika'. The 'Spezies' dropdown shows 'Sauger: Haustiere'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons at the bottom of the search section. The footer contains copyright information for the Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz, and a disclaimer about liability.

Abbildung 19 Therapeutische Einteilung der sedativ und antidepressiv wirkenden Substanzen

Die in dieser Arbeit berücksichtigten Wirkstoffe können innerhalb der Gruppe "ZNS-wirksame Substanzen und Analgetika" unter den folgenden aufgelisteten Rubriken gesucht werden:

- Sedativa und Hypnotika
- Prämedikation
- Antiepileptika
- Antagonisten
- Verhaltensstörungen (Aggressionen, Angstzustände, Markierverhalten, Stereotypen)

Spezies

Die Suche nach einem Wirkstoff kann auf verschiedene Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen & Marder, Skunk, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildcaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

Bei dieser Dissertation wurden die folgenden Tierarten berücksichtigt:

- Katze
- Hund
- Pferd
- Rind
- Schwein
- Schaf
- Ziege

Alter

Es kann zwischen neonatalen Tieren, Jungtieren und adulten Tieren unterschieden werden.

Geschlecht

Es kann nach dem weiblichen und männlichen Geschlecht gesucht werden. Das Geschlecht ist aber bei den in dieser Dissertation berücksichtigten Daten der sedativ und antidepressiv wirkenden Substanzen nicht von Bedeutung.

Applikationsart

Bei den Sedativa und Antidepressiva kann nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan
- epi- / extradural
- rektal

Wirkstoffklasse

Die Wirkstoffsuche kann auch nach der Wirkstoffklasse eingegrenzt werden. Für die sedativ und antidepressiv wirkenden Substanzen ergeben sich folgende Auswahlmöglichkeiten:

- Diazepine (Diazepam, Midazolam, Clonazepam, Brotizolam, Zolazepam, Oxazepam, Alprazolam)
- Thiazinamine (Xylazin, Detomidin, Romifidin, Medetomidin, Dexmedetomidin)
- Phenothiazinderivate (Acepromazin, Chlorpromazin, Promazin, Propionylpromazin)
- Pyrazinderivate (Azaperon)
- Benzimidazole (Droperidol)
- Imidazolderivate (Atipamezol, Tolazolin)
- Alkaloide (Yohimbin)
- Benzodiazepinantagonisten (Flumazenil, Sarmazenil)
- Dibenzazepine (Clomipramin)
- Benzolderivate (Selegilin)
- Azaspirodecandionderivate (Buspiron)
- Propanamine (Fluoxetin)

6.2 Anwendungsbeispiele

6.2.1 Fall 1

Signalement

Katze, weiblich, 2 Jahre

Fragestellung

Ein Besitzer kommt mit seiner Hauskatze in die Praxis und möchte sie kastrieren lassen. Die Katze ist klinisch gesund und wiegt 4 kg. Dem Tierarzt ist bekannt, dass Medetomidin bei Katzen sedativ und analgetisch wirkt und er möchte nun wissen ob er mit Medetomidin alleine einen anästhetischen Zustand erreichen kann, der ausreicht, um eine Kastration durchzuführen.

Er öffnet die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (www.clinipharm.ch) und gibt den Begriff „Medet“ ein (*Abbildung 20*).

clini
CliniPharm CliniTox

Übersicht Datenbanken

Fertige Listen

- Suchen/Index
- Tierarzneimittel
- Veterinärprodukte
- Wirkstoffdaten
- Pharmacovigilance
- Toleranz-/Grenzwerte
- Tierarzneimittelverordnung
- Toxikologie
- Giftpflanzen
- CliniPharm/CliniTox
- Links extern
- Homepage/Email

Wichtige Hinweise

Wirkstoffname in *Kursivschrift*: nur registrierte Präparate abrufbar!
Wirkstoffe sind noch nicht vollständig erfasst; Suchresultate z.T. inkomplett!

Suchfunktionen

Wirkstoff suchen

medet

Multiparametrische Suche

☐ Therapeutische Einteilung
Antibiotika - Bakterielle Infektionen

☐ Spezies
Sauger: Haustiere

☐ Alter

☐ Geschlecht

☐ Applikationsart

☐ Wirkstoffklasse

Suchfunktionen mittels **JAVA-Script** (Client)

©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 20 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank

Das Suchergebnis mit dem Begriff Medet ergibt zwei Resultate: Medetomidin und Dexmedetomidin (*Abbildung 21*).



The screenshot shows the CliniPharm CliniTox website interface. The search results for 'medet' are displayed under the heading 'Suchergebnis für "medet"'. The results list two entries: 'Dexmedetomidin' and 'Medetomidin'. For each entry, the chemical name and its hydrochloride salt are listed. The website has a sidebar with navigation links: 'Übersicht Datenbanken', 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Veterinärprodukte', and 'Wirkstoffdaten'. The top right corner features the CliniPharm CliniTox logo and a search bar.

Abbildung 21 Das Suchergebnis mit dem Begriff „Medet“

Durch Anklicken des Wirkstoffes Medetomidin wird die erste Seite der Wirkstoffdaten geöffnet. Von hier kann der Tierarzt durch Anwählen der entsprechenden Links die Daten der gewünschten Rubriken (z.B. Chemie, Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen, Präparate usw.) abrufen (*Abbildung 22*).



The screenshot shows the CliniPharm CliniTox website interface for the main page of Medetomidin - Chemie. The page is titled 'Medetomidin - Chemie' and features a sidebar with navigation links: 'Medetomidin', 'Index/Suchen', 'Chemie', 'Pharmakologie', 'Pharmakokinetik', 'Indikationen', 'Dosierungen', 'Kontraindikationen', 'Unerwünschte Wirk.', 'Toxizität', 'Interaktionen', 'Toleranz-/Grenzwerte', and 'Präparate'. The main content area displays the following information:

- Wirkstoffklasse:** Thiazinamine
- Synonyme:** Medetomidine
- CAS-Nummern:** Medetomidin = 86347-14-0, Medetomidinhydrochlorid = 863471-51-1
- Chemische Eigenschaften:** Medetomidin hat den chemischen Namen 4-1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl)-1H-imidazol (O'Neil 2001). Es existiert ein Derivat, das Medetomidinhydrochlorid, das die Summenformel $C_{13}H_{16}CN_2HCl$ besitzt und ein Molekulargewicht von 248,76 hat. Medetomidinhydrochlorid ist eine weisse kristalline Substanz, die löslich in Wasser ist (O'Neil 2001).
- Lagerung / Stabilität:** Medetomidinhydrochlorid sollte bei Raumtemperatur (15 - 30°C) aufbewahrt und nicht tiefgekühlt werden (Plumb 2002).

The bottom of the page contains a copyright notice: ©2005 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 22 Hauptseite des Wirkstoffeintrags Medetomidin

Der Tierarzt sucht nun nach Informationen, die ihm bestätigen, dass Medetomidin sich zur Sedation einer gesunden Katze eignet. Dafür wählt er die Rubrik "Indikationen" aus (*Abbildung 23*).

Dort steht, dass Medetomidin ein gutes Sedativum ist. Jedoch liest er weiter unten in der Rubrik unter dem Untertitel "Analgesie", dass die analgetische Wirkung von Medetomidin beim Kleintier für chirurgische Eingriffe nicht ausreicht (*Abbildung 24*). Darum möchte er Medetomidin mit einem Anästhetikum kombinieren und kann in derselben Rubrik unter dem Untertitel "Anästhesie" lesen, dass eine Kombination mit Ketamin zu einer guten Anästhesie bei Katzen führt (*Abbildung 25*).

	Medetomidin - Indikationen		
	Medetomidin	Sedation	
	Index/Suchen	Medetomidin führt zu einer guten Sedation (Thurmon 1996 ; Ranheim 1999 ; Fargetton 1989).	
	Chemie		

Abbildung 23 Rubrik "Indikationen" des Wirkstoffeintrages Medetomidin


	Analgesie	
	Kleintier	
	Medetomidin	Die analgetische Wirkung von Medetomidin reicht bei Hund und Katze für chirurgische Eingriffe nicht aus (Cullen 1999b ; Alef 2003). Darum sollte zur Durchführung schmerzhafter Eingriffe Medetomidin mit einer anderen analgetischen Substanz kombiniert werden (Löschner 2003a).
	Index/Suchen	

Abbildung 24 Rubrik "Indikationen" des Wirkstoffeintrages Medetomidin


	Anästhesie	
	Medetomidin-Ketamin	
	Medetomidin	Medetomidin kann mit Ketamin kombiniert werden, um eine kurzwirksame Anästhesie zu erzielen (Vaha-Vahe 1989 ; Verstegen 1991b) oder um eine Inhalationsanästhesie einzuleiten (Greene 1999). Die Anästhesie ist vergleichbar mit der von Xylazin-Ketamin , die Dauer der Muskelrelaxation und die Erholungszeit sind aber länger bei der Kombination mit Medetomidin (Lin 1996). Ausserdem kann Medetomidin die Wirkungen von Ketamin besser potenzieren als Xylazin (Moens 1990).
	Index/Suchen	
	Chemie	
	Pharmakologie	Diese Kombination führt zu einer sicheren Anästhesie (Erhardt 2004b), wobei Medetomidin einige unerwünschten Nebenwirkungen des Ketamins aufhebt (Hall 2001d) und gleichzeitig die anästhetische Wirkung von Ketamin potenziert (Verstegen 1991b). Ausserdem hebt Ketamin mit seiner sympathomimetische Wirkung die durch Medetomidin verursachte Bradykardie auf (Verstegen 1991b).
	Pharmakokinetik	
	Indikationen	
	Dosierungen	Medetomidin-Ketamin eignet sich sehr gut als Anästhesie für Katzen (Fargetton 1989), da diese Kombination zu einer guten Muskelrelaxation führt, eine gute viszerale Analgesie besitzt und dabei nur wenig Nebenwirkungen hat (Verstegen 1991b).
	Kontraindikationen	

Abbildung 25 Rubrik "Indikationen" des Wirkstoffeintrages Medetomidin

Der Tierarzt beschliesst, die Katze mit Medetomidin-Ketamin zu anästhesieren. Durch Anwählen der Rubrik "Dosierung" kann die empfohlene Dosierung unter dem Datenfeld "Katze – Medetomidinhydrochlorid – intramuskulär" eingesehen werden (*Abbildung 26*). In dieser Rubrik sind nicht nur Informationen über die Dosierung, sondern auch über den Applikationsweg und zum Teil über die Wirkungsdauer zu finden.

<div> <div> <div>clini</div> <div>CliniPharm CliniTox</div> </div> <div> <div>Medetomidin</div> <div>Index/Suchen</div> <div>Chemie</div> <div>Pharmakologie</div> <div>Pharmakokinetik</div> <div>Indikationen</div> <div>Dosierungen</div> <div>Kontraindikationen</div> <div>Unerwünschte Wirk.</div> <div>Toxizität</div> <div>Interaktionen</div> <div>Toleranz-/Grenzwerte</div> <div>Präparate</div> </div> </div>		Dosierung - speziell
		Katze - Medetomidinhydrochlorid
epi- / extradural		Epiduralanalgesie - 0,01 - 0,015 mg/kg führen zu einer 4 - 8 Stunden anhaltenden Analgesie (Erhardt 2004c). - 0,01 mg/kg (Jones 2001)
intramuskulär		Sedation - 0,04 - 0,08 mg/kg (Sinclair 2003a) - 0,05 - 0,08 mg/kg (Lendl 2004a) - 0,08 mg/kg (Hall 2001k) - 0,05 - 0,12 mg/kg (Bednarski 1996) - 0,08 - 0,11 mg/kg (Vaha-Vahe 1989) - 0,1 mg/kg (Stenberg 1993) Prämedikation - 0,02 - 0,03 mg/kg (Erhardt 2004a) Anästhesie - 0,05 mg/kg Medetomidin i.m. und 5 mg/kg Ketamin i.m. (Lendl 2004a) - 0,04 mg/kg Medetomidin i.m. und 2 - 3 mg/kg Ketamin i.m. (Paddleford 1999c) - 0,005 - 0,02 mg/kg Medetomidin i.m. und 15 - 20 mg/kg Ketamin i.m. (Greene 1999) - 0,08 mg/kg Medetomidin i.m. und 2,5 mg/kg Ketamin i.m. führen zu einer Anästhesie mit einer Dauer von 36 Minuten (Verstegen 1991b). - 0,08 mg/kg Medetomidin i.m. und 5 mg/kg Ketamin i.m. (Verstegen 1991a ; Dobromylskyj 1996) führen zu einer Anästhesie mit einer Dauer von 60 Minuten (Verstegen 1991b).

Abbildung 26 Rubrik "Dosierungen" des Wirkstoffeintrages Medetomidin

6.2.2 Fall 2

Signalement

Hund, Mischling, männlich, 2 Jahre

Anamnese und klinische Untersuchung

Eine Frau berichtet, dass ihr Hund ein Verhaltensproblem hat. Wenn er alleine zu Hause ist, bellt er für Stunden und ruiniert diverse Möbelstücke.

Der Tierarzt untersucht das Tier und kann klinisch keine Abnormalitäten feststellen. Er beschliesst den Hund mit einer antidepressiv wirkenden Substanz gegen Trennungsangst zu behandeln.

Er öffnet die Hauptseite von Clinipharm und sucht einen Wirkstoff mittels Anwendung der Multiparametrischen Suche. Als erstes wählt er bei der Therapeutischen Einteilung „ZNS-wirksame Substanzen“ und bei der Spezies „Haustiere“ aus (Abbildung 27).

Anschliessend erhält er eine weitere Auswahl und er kann aus den verschiedenen Rubriken unter ZNS-wirksamen Substanzen und Analgetika "Verhaltensstörungen-Angstzustände" und unter der Spezies „Hund“ auswählen (Abbildung 28).

Daraufhin erscheinen verschiedene Wirkstoffe, die für diese Indikation beim Hund zur Verfügung stehen (Abbildung 29).

clini
CliniPharm CliniTox

Übersicht Datenbanken

Fertige Listen

- Suchen/Index
- Tierarzneimittel
- Veterinärprodukte
- Wirkstoffdaten
- Pharmacovigilance
- Toleranz-/Grenzwerte
- Tierarzneimittelverordnung
- Toxikologie
- Giftpflanzen
- CliniPharm/CliniTox
- Links extern
- Homepage/Email

Wichtige Hinweise

Wirkstoffname in *Kursivschrift*: nur registrierte Präparate abrufbar!
Wirkstoffe sind noch nicht vollständig erfasst; Suchresultate z.T. inkomplett!

Suchfunktionen

Wirkstoff suchen

Multiparametrische Suche

☒ Therapeutische Einteilung
 ZNS-wirksame Substanzen & Analgetika

☒ Spezies
 Säuger: Haustiere

☐ Alter
☐ Geschlecht
☐ Applikationsart
☐ Wirkstoffklasse

Suchfunktionen mittels [JAVA-Script](#) (Client)

©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
 Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 27 Anwendung der Multiparametrischen Suche

clini
CliniPharm CliniTox

Übersicht Datenbanken

Suchkriterien

ZNS-wirksame Substanzen & Analgetika

Tierarzneimittel: Verhaltensstörungen - Angstzustände

Tierspezies

Wirkstoffdaten: Hund

Pharmacovigilance: Suchen Löschen

CliniPharm Wirkstoffdaten

Abbildung 28 Suchkriterien

clini
CliniPharm CliniTox

Übersicht Datenbanken

Suchergebnis

Gefundene Einträge

- Acepromazin
- Alprazolam
- Buspiron
- Clomipramin
- Diazepam
- Fluoxetin
- Selegilin

CliniPharm Wirkstoffdaten

Abbildung 29 Auswahl der zur Verfügung stehenden Substanzen

Der Tierarzt entscheidet sich für Selegilin und klickt auf diesen Link, um genauere Informationen über die Indikationen, sowie Dosierungsangaben zu finden (*Abbildung 30*).

Der Tierarzt möchte nun wissen, ob er bei diesem Hund Selegilin einsetzen kann und wählt den Link "Indikationen". Dort steht geschrieben, dass sich Selegilin gut zur Trennungsangst bei Hunden verwenden lässt. Aber dass die Besitzerin zusätzlich zu der medikamentellen Therapie mit ihrem Hund eine Verhaltenstherapie durchführen muss (*Abbildung 31*).



Selegilin - Chemie

Wirkstoffklasse: **Benzolderivate**
 Synonyme: **L-Deprenyl; Levodeprenyl; Eldepryl**

CAS-Nummern: Selegilinhydrochlorid = 14611-51-9

Chemische Eigenschaften

Selegilin hat den chemischen Namen (αR)-N,α-Dimethyl-N-2-propynylbenzenethanamin und die chemische Formel C₁₃H₁₇N. Das Molekulargewicht beträgt 187,28. Es gibt ein Derivat, das Selegilinhydrochlorid (O'Neil 2001).

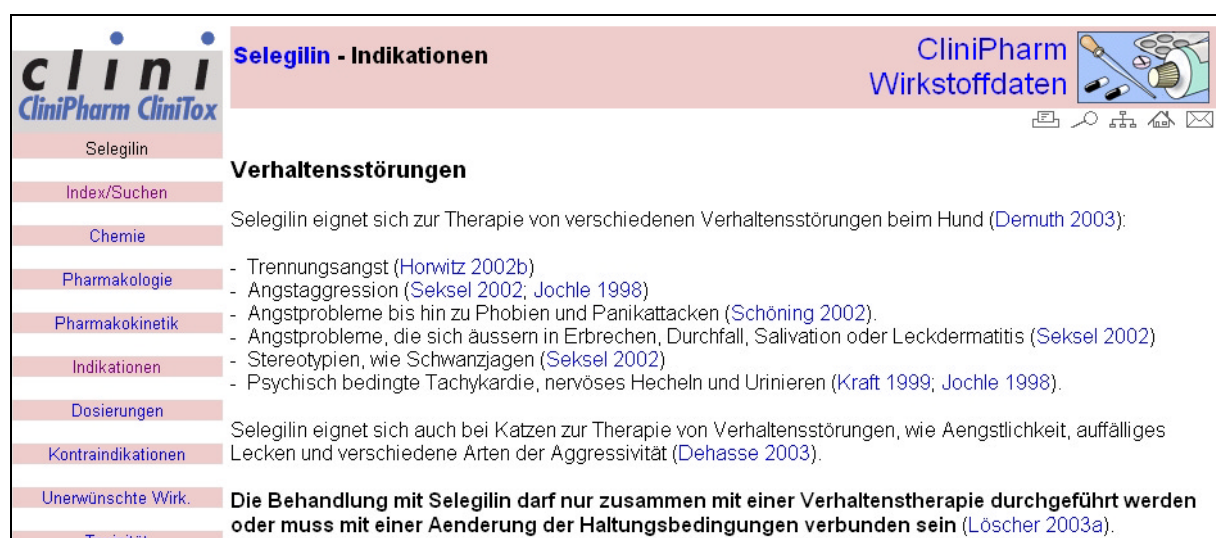
Selegilinhydrochlorid

Selegilinhydrochlorid hat die chemische Formel C₁₃H₁₇NHCl und ein Molekulargewicht von 223,75. Der Schmelzpunkt liegt bei 141 - 142°C (O'Neil 2001). Selegilinhydrochlorid ist ein weissliches kristallines Pulver, welches gut löslich in Wasser ist. Der pKs liegt bei 7,5 (Plumb 2002).

Lagerung/ Stabilität

Die kommerziell erhältlichen Selegilinhydrochloridtablets sollten bei Raumtemperatur (20 - 25°C) aufbewahrt werden (Plumb 2002). Die geteilten und nicht verwendeten Teile der Tabletten sind maximal während 4 Tagen in der Verpackung aufzubewahren (Demuth 2003).

Abbildung 30 Hauptseite des Wirkstoffes Selegilin



Selegilin - Indikationen

Verhaltensstörungen

Selegilin eignet sich zur Therapie von verschiedenen Verhaltensstörungen beim Hund (Demuth 2003):

- Trennungsangst (Horwitz 2002b)
- Angstaggression (Seksel 2002; Jochle 1998)
- Angstprobleme bis hin zu Phobien und Panikattacken (Schöning 2002).
- Angstprobleme, die sich äussern in Erbrechen, Durchfall, Salivation oder Leckdermatitis (Seksel 2002)
- Stereotypien, wie Schwanzjagen (Seksel 2002)
- Psychisch bedingte Tachykardie, nervöses Hecheln und Urinieren (Kraft 1999; Jochle 1998).

Selegilin eignet sich auch bei Katzen zur Therapie von Verhaltensstörungen, wie Aengstlichkeit, auffälliges Lecken und verschiedene Arten der Aggressivität (Dehasse 2003).

Die Behandlung mit Selegilin darf nur zusammen mit einer Verhaltenstherapie durchgeführt werden oder muss mit einer Aenderung der Haltungsbedingungen verbunden sein (Löscher 2003a).

Abbildung 31 Eintrag der Seite "Selegilin – Indikationen"

7 Diskussion

7.1 CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis. Mit dieser Dissertation wurde die Datenbank um das Teilgebiet der sedativ und antidepressiv wirkenden Substanzen erweitert.

7.2 Zielpublikum

Die Informationen in CliniPharm/CliniTox ermöglichen es dem praktizierenden Tierarzt rasch auf fundierte pharmakologische und toxikologische Daten zugreifen zu können. Über die Adresse <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise www.clinipharm.ch können die Informationen jederzeit abgerufen werden.

7.3 Vorteile von CliniPharm/CliniTox

Diese Datenbank bietet gegenüber den konventionellen Informationssystemen folgende Vorteile:

- Die aufgeführten Informationen können über das Internet jederzeit und ortsunabhängig abgerufen werden.
- Die Datenbank wird laufend erweitert und bestehende Einträge werden aktualisiert.
- Die computergestützte Suche ist einfacher und schneller als das Nachschlagen in verschiedenen Fachbüchern und Fachzeitschriften.
- Eine übersichtliche und einfache Bedienung erlaubt es dem Anwender schnell auf die gewünschten Informationen zugreifen zu können.
- Es kann die Funktion "Multiparametrische Suche" verwendet werden. Dabei existieren die Suchkriterien Tierart, therapeutische Gruppe, Wirkstoffklasse, Alter und Geschlecht. Diese Suchfunktion ermöglicht eine praxisnahe Anwendung und ein schnelles Finden der gesuchten Informationen.
- Es sind verschiedene Links eingefügt. Damit erhält der Anwender innerhalb von CliniPharm/CliniTox weiterführende Informationen über den Wirkstoff.

8 Glossar

Browser:	Software, welche HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Netscape Navigator, Mozilla und Microsoft Internet Explorer.
Datenbank:	Sammlung strukturierter Daten
Formatierungs-Tags:	Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
Homepage:	Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.
HTML:	<i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.
HTML-Dokument:	Dokument im HTML-Format
Internet:	Internet ist die Kurzbezeichnung für Interconnected Network und stellt einen Zusammenschluss von vielen internationalen Computernetzwerken dar.
LINK:	Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält.
Netzwerk:	Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet.
Paradox:	Datenbank, in welche die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens geschriebenes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML-Dokument erzeugt.
WWW:	World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Der Benutzer benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf Dokumente zugreifen zu können.

9 Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

Alef M & Oechtering G (2003)

Anästhesie.

In: Krankheiten der Katze (Horzinek CM, Schmidt V & Lutz H, eds.)

Enke Verlag, Stuttgart (D), pp 615-648

Baldessarini RJ (2001)

Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and anxiety disorders.

In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbird & AG Gilman, eds.)

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York, pp 447-484

Boothe DM (2001a)

Drugs affecting animal behavior.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed.)

Iowa State University Press, Ames (USA), pp 383-396

Boothe DM (2001b)

Gastrointestinal Pharmacology.

In: Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics (DM Boothe, ed)

WB Saunders, Philadelphia (USA), pp 482-514

Boothe DM (2001c)

Drugs that modify animal behavior.

In: Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics (DM Boothe, ed)

WB Saunders, Philadelphia (USA), pp 457-472

Boothe DM (2001d)

Drug therapy for endocrinopathies.

In: Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics (DM Boothe, ed)

WB Saunders, Philadelphia (USA), pp 624-653

Carroll GL (1999)

Analgesics and Pain.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 29: 701-717

Cornick-Seahorn JL (2001)

Veterinary Anesthesia.

Butterworth-Heinemann, Boston (USA), 318 pp

Cullen LK (1999)

Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully.

Aust Vet J 77: 722-723

Demuth DC (2003)

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 2003/2004.

Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte, Bern (CH), 666 pp

Ebert U, Frey HH & Schulz R (2002)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS).

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W. Löscher, eds)

Enke Verlag, Stuttgart, pp 87-138

Erhardt W, Henke J & Kroker R (2004)

Allgemeinanästhesie.

In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier (W Erhardt, J Henke & J Haberstroh, eds.)

Schattauer, Stuttgart (D), pp 16-87

Göthert M, Bönisch H, Schlicker E & Helmchen H (2001)

Psychopharmaka: Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen.

In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (W Forth, D Henschler, W Rummel, U Förstermann & K Starke, eds.)

Urban & Fischer, München, Jena (D), pp 335-374

Greene SA (1999)

Pros and cons of using alpha-2 agonists in small animal anesthesia practice.

Clin Tech Small Anim Pract 14: 10-14

Gross ME (2001)

Tranquilizers, α 2-Adrenergic Agonists and Related Agents.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed.)

Iowa State University Press, Ames (USA), pp 299-342

Hall LW, Clarke KW & Trim CM (2001)

Principles of sedation, analgesia and premedication.

In: Veterinary Anaesthesia (LW Hall, KW Clarke & CM Trim, eds.)

WB Saunders, London (UK), pp 75-112

Hoffman BB & Taylor P (2001)

Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems.

In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbird & AG Gilman, eds.)

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York, pp 115-153

Hubbell JAE (1996)

Horses.

In: Lumb & Jones Veterinary Anesthesia third edition (Ed-Thurmon CJ, Tranquilli WJ & Benson GJ, eds.)

Williams & Wilkins, Maryland (USA), pp 599-609

Johnston GM, Taylor PM, Holmes MA & Wood JL (1995)

Confidential Enquiry of Perioperative Equine Fatalities: Preliminary Results.
Equine Vet J 27, pp193-200

Knight AP (1980)

Xylazine.

J Am Vet Med Assoc 176, pp 454-455

Löscher W (2003)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey Buchverlag, Berlin (D), pp 55-108

Lendl C & Henke J (2004)

Katze.

In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier (W Erhardt, J Henke & J Haberstroh, eds.)

Schattauer, Stuttgart (D), pp 607-628

Lukasik V (1999)

Premedication and sedation.

In: Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia (C Seymour & R Gleed, eds.)
British Small Animal Veterinary Association, Mid Glamorgan, pp 71-85

Mohler H, Fritschy JM & Rudolph U (2002)

A new benzodiazepine pharmacology.

J Pharmacol Exp Ther 300: 2-8

Niemegeers CJ, Van Nueten JM & Janssen PA (2001)

Azaperone, a sedative neuroleptic of the butyrophenone series with pronounced anti-aggressive and anti-shock activity in animals.

Arzneimittelforschung 21: 1798-1806

Overall KL (1997)

Clinical Behavioral Medicine for Small Animals.

Mosby, St.Louis (USA), 544 pp

Paddleford RR (1999)

Preanesthetic Agents.

In: Manual of Small Animal Anesthesia (RR Paddleford ed.)

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 12-30

Pawson P (2002)

Sedatives.

In: Small Animal Clinical Pharmacology (JE Maddison, SW Page & D Church, eds.)

WB Saunders, London (UK), pp 101-114

Petzinger E (2002)

Pharmakologie der Verdauung.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W. Löscher, eds.)

Enke Verlag, Stuttgart (D), pp 228-279

Plumb DC (2002)

Veterinary Drug Handbook.

PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota, 960 pp

Schöning B (2002)

Psychopharmaka in der Verhaltenstherapie.
Vet-Med Report 26: 3

Schwartz DD & Clark TP (1998)

Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes.
J Vet Pharmacol Ther 21: 107-111

Seksel K (2002)

Behavior-modifying drugs.
In: Small Animal Clinical Pharmacology (JE Maddison, SW Page & D Church, eds.)
WB Saunders, London (UK), pp 489-514

Thurmon JC, Tranquilli WJ & Benson GJ (1996)

Peanesthetics and Anesthetic Adjuncts.
In: Lumb & Jones Veterinary Anesthesia (Ed-Thurmon CJ, Tranquilli WJ & Benson GJ eds.)
Williams & Wilkins, Maryland (USA), pp 183-209

Tranquilli WJ & Benson GJ (1992)

Advantages and guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 22: 289-293

Vernau KM, Le Couteur RA & Maddison JE (2002)

Anticonvulsant Drugs.
In: Small Animal Clinical Pharmacology (JE Maddison, SW Page & D Church, eds)
WB Saunders, London (UK), pp 327-342

10 Dankesadressen

Ich möchte all jenen Personen danken, die am Gelingen meiner Doktorarbeit beteiligt waren. Insbesondere möchte ich meinen Dank an die folgenden Personen richten:

Herrn Prof. Dr. F. R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Frau PD Dr. R. Bettschart-Wolfensberger für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. D. Ch. Demuth für die gute Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Dr. C. M. Müntener für die stets fachlich kompetente Hilfe bei meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Frau Dr. J. Kupper für die fachliche Unterstützung.

Alexandra Popp für die Hilfe beim Layout des Textes.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Familie und meinem Freund, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

Curriculum Vitae

Name	Rahel Sarah Jud
Geburtsdatum	24. März 1978
Geburtsort	Zürich
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Benken (SG)

1985 – 1991	Primarschule Zürich und Küsnacht
-------------	----------------------------------

1991 – 1998	Literargymnasium Rämibühl Zürich
-------------	----------------------------------

Januar 1998	Maturität Typus B
-------------	-------------------

1998 – 2003	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
-------------	--

November 2003	Staatsexamen der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
---------------	---

2004 – 2005	Dissertation am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich
-------------	---